(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0024967
(43) 공개일자 2023년02월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 5/0783 (2010.01) *A61K 35/17* (2015.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01) *C07K 14/725* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 5/0636 (2013.01)
A61K 35/17 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7000701
(22) 출원일자(국제) 2021년06월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년01월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/037048
(87) 국제공개번호 WO 2021/252920
국제공개일자 2021년12월16일
(30) 우선권주장
63/037,826 2020년06월11일 미국(US)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
에스테베즈 실바, 마리아
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.
간, 예
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

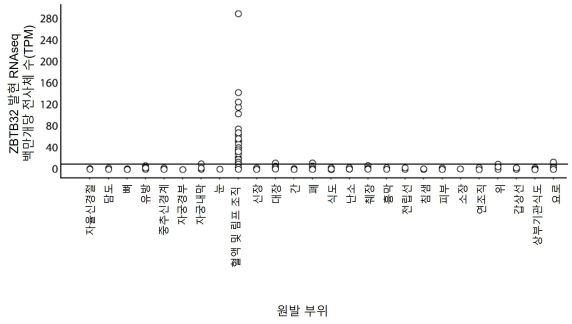
전체 청구항 수 : 총 222 항

(54) 발명의 명칭 **ZBTB32 억제제 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 암과 같은 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 예를 들어 ZBTB32의 감소된 발현 및/또는 감소된 생물학적 활성을 갖는 개선된 CART 세포 요법을 만드는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 ZBTB32 억제제, 및 이를 단독으로 또는 CART 세포 요법과 조합하여 사용하는 방법을 추가로 제공한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 39/001112 (2018.08)
A61K 39/001113 (2018.08)
A61K 39/001117 (2018.08)
A61K 39/001124 (2018.08)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 48/00 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/4703 (2013.01)
C07K 14/7051 (2013.01)
(72) 발명자
슈, 유페이
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.
올란도, 엘레나
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.

명 세 서

청구범위

청구항 1

키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포(예를 들어, 세포 집단), 예를 들어 면역 이펙터 세포로서,

CAR은 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고,

세포는 ZBTB32의 감소된 발현 및/또는 감소된 생물학적 활성을 갖는, 세포.

청구항 2

제1항에 있어서, ZBTB32의 검출가능한 발현 및/또는 생물학적 활성을 갖지 않는 세포.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, ZBTB32 억제제를 포함하거나, 또는 ZBTB32 억제제와 접촉했거나 접촉하고 있는 세포.

청구항 4

제3항에 있어서, ZBTB32 억제제는 소분자를 포함하는, 세포.

청구항 5

제3항에 있어서, ZBTB32 억제제는

(1) ZBTB32 유전자 또는 이의 하나 이상의 구성요소를 표적화하는 유전자 편집 시스템;

(2) 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 구성요소를 암호화하는 핵산; 또는

(3) (1)과 (2)의 조합

을 포함하는, 세포.

청구항 6

제5항에 있어서, 유전자 편집 시스템은 CRISPR/Cas 시스템, 징크 핑거 뉴클레아제 시스템, TALEN 시스템, 또는 메가뉴클레아제 시스템인, 세포.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 표적 서열에 결합하는, 세포.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 초기 엑손 또는 인트론에 있는 표적 서열에 결합하는, 세포.

청구항 9

제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 표적 서열에 결합하고, 표적 서열은 엑손 4의 업스트림, 예를 들어 엑손 1, 엑손 2, 또는 엑손 3에 있는, 세포.

청구항 10

제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 후기 엑손 또는 인트론에 있는 표적 서열에 결합하는, 세포.

청구항 11

제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 끝에서 네 번째 엑손의 다운스트림, 예를 들어 끝에서 세 번째 엑손, 끝에서 두 번째 엑손, 또는 마지막 엑손에 있는 표적 서열에 결합하는, 세포.

청구항 12

제5항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 스플라이스 접합을 포함하는 표적 서열에 결합하는, 세포.

청구항 13

제5항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 암호화 영역에 있는 표적 서열에 결합하는, 세포.

청구항 14

제5항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 비암호화 영역에 있는 표적 서열에 결합하는, 세포.

청구항 15

제5항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 조절 요소에 있는 표적 서열에 결합하는, 세포.

청구항 16

제5항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 표적 서열에 혼성화되는 표적화 서열을 포함하는 가이드 RNA(gRNA) 분자를 포함하는 CRISPR/Cas 시스템인, 세포.

청구항 17

제5항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자를 표적화하는 짧은 간섭 RNA(siRNA) 또는 짧은 헤어핀 RNA(shRNA), 또는 상기 siRNA 또는 shRNA를 암호화하는 핵산을 포함하는, 세포.

청구항 18

제17항에 있어서, siRNA 또는 shRNA는 ZBTB32 유전자의 mRNA의 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하는, 세포.

청구항 19

제5항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자를 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO), 또는 상기 ASO를 암호화하는 핵산을 포함하는, 세포.

청구항 20

제19항에 있어서, ASO는 ZBTB32 유전자의 mRNA의 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하는, 세포.

청구항 21

제5항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, ZBTB32 억제제는 단백질을 포함하는, 세포.

청구항 22

제5항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질의 우성 음성 변이체, 또는 상기 우성 음성 변이체를 암호화하는 핵산을 포함하는, 세포.

청구항 23

제5항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질의 우성 음성 결합 파트너, 또는 상기 우성 음성 결합 파트너를 암호화하는 핵산을 포함하는, 세포.

청구항 24

제5항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질에 결합하는 항체 분자, 예를 들어 단일도메인 항체(sdAb) 또는 나노바디, 또는 상기 항체 분자를 암호화하는 핵산을 포함하는, 세포.

청구항 25

제5항 내지 제15항 또는 제24항 중 어느 한 항에 있어서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질에 결합하는 단일도메인 항체(sdAb) 또는 나노바디를 암호화하는 핵산을 포함하는, 세포.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 기준 세포에 비해 ZBTB32의 감소된, 예를 들어 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%만큼 감소된 발현을 갖는 세포.

청구항 27

제26항에 있어서, ZBTB32 단백질의 수준이 감소된, 세포.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, ZBTB32 단백질의 안정성이 감소된, 세포.

청구항 29

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, ZBTB32 mRNA의 수준이 감소된, 세포.

청구항 30

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, ZBTB32 mRNA의 안정성이 감소된, 세포.

청구항 31

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 감소된 ZBTB32 전사를 갖는 세포.

청구항 32

제26항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 감소된 ZBTB32 번역을 갖는 세포.

청구항 33

제26항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, ZBTB32 게놈 유전자좌가 변경(예를 들어, 파괴)된, 세포.

청구항 34

제33항에 있어서, ZBTB32 유전자는 결실 또는 삽입, 예를 들어 ZBTB32 게놈 유전자좌에서 오픈 리딩 프레임(ORF) 또는 CLL 수퍼 인핸서를 파괴하는 결실 또는 삽입을 포함하는, 세포.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, ZBTB32 유전자는 후성유전체 변형, 예를 들어 ZBTB32의 발현을 감소시키는 후성유전체 변형을 포함하는, 세포.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 기준 세포에 비해 ZBTB32의 감소된, 예를 들어 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%만큼 감소된 생물학적 활성을 갖는 세포.

청구항 37

제36항에 있어서, ZBTB32의 전사 억제 기능이 감소된, 세포.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, ZBTB32와 하나 이상의 결합 파트너 간의 상호작용이 감소된, 세포.

청구항 39

제38항에 있어서, 하나 이상의 결합 파트너는 판코니 빈혈 보완 그룹 C(FANCC), 티오레독신 상호작용 단백질(TXNIP), 비타민 D3 상향조절 단백질 1 (VDUP1), 징크 핑거 및 BTB 도메인 함유 단백질 16(Zbtb16), 징크 핑거 엘보우 관련 프롤린 도메인 단백질 2(Zpo2), GATA 결합 단백질 3(Gata3), GATA 결합 단백질 2(Gata2), 또는 B-세포 림프종 6(Bcl-6)를 포함하는, 세포.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 강화된 T 세포 매개 항종양 반응을 갖는 세포.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 증가된 증식 및/또는 사이토카인 생성을 갖는 세포.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 변경된 T 세포 상태, 예를 들어 기능장애 T 세포의 변경된 상태, 예를 들어 감소된 T 세포 고갈을 갖는 세포.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 생체내 강화된 고갈 저항성 및 강화된 장기적 면역 보호를 갖는 세포.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, MHCII 및/또는 MHCII 트랜스활성화제 CIITA의 증가된 발현을 갖는 세포.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 기준 세포에 비해 더 높은 속도로 생체내에서 증식하는 세포.

청구항 46

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 개선된 면역학적 기억 표현형, 예를 들어 B 세포 기억 표현형을 갖는 세포.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 이펙터 세포(예를 들어, 면역 이펙터 세포의 집단)인 세포.

청구항 48

제47항에 있어서, 면역 이펙터 세포는 T 세포, B 세포, 또는 NK 세포인, 세포.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서, 면역 이펙터 세포는 T 세포인, 세포.

청구항 50

제49항에 있어서, T 세포는 알파 베타 T 세포(αβ T 세포)인, 세포.

청구항 51

제49항 또는 제50항에 있어서, T 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 또는 이들의 조합인, 세포.

청구항 52

제49항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, T 세포는 CD8+ T 세포 또는 조절 T 세포(Treg), 예를 들어 종양 침윤, 기능장애 CD8+ T 세포 또는 Treg인, 세포.

청구항 53

제49항에 있어서, 감마 델타 T 세포(γ δ T 세포)인 세포.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 키메라 항원 수용체 T(CART) 세포, 예를 들어 비반응자의 제조된 CART 세포인 세포.

청구항 55

제47항 또는 제48항에 있어서, B 세포인 세포.

청구항 56

제47항 또는 제48항에 있어서, NK 세포인 세포.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 세포인 세포.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, Tet2의 감소된 발현 및/또는 감소된 생물학적 활성을 추가로 갖는 세포.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, IKZF2의 감소된 발현 및/또는 감소된 생물학적 활성을 추가로 갖는 세포.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 항원 결합 도메인은 TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, LewisY, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, CD20, 폴레이트 수용체 알파, ERBB2(Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스타제, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-abl, 티로시나제, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 폴레이트 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, GloboH, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGE-A1, 레구마인, HPV E6,E7, MAGE A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-관련 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 텔로머라제, PCTA-1/갈렉틴 8, 멜란A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전좌 중단점, ML-IAP, ERG(TMPRSS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로겐 수용체, 사이클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 텔로머라제 역전사효소, RU1, RU2, 장내 카복실 에스테라제, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, 및 IGLL1로 이루어진 군으로부터 선택되는 종양 항원에 결합하는, 세포.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 종양 항원은 CD19, BCMA, CD20, 또는 CD22인, 세포.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 종양 항원은 CD19인, 세포.

청구항 63

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 종양 항원은 BCMA인, 세포.

청구항 64

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 종양 항원은 CD20인, 세포.

청구항 65

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 종양 항원은 CD22인, 세포.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 항원 결합 도메인은 예를 들어 WO2012/079000 또는 WO2014/153270에 기재된 바와 같은 항체 또는 항체 단편인, 세포.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 막관통 도메인은 WO2012/079000의 서열번호 12의 아미노산 서열의 1개, 2개, 또는 3개 이상의 변형, 그러나 20개, 10개, 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 WO2012/079000의 서열번호 12의 아미노산 서열에 대해 95~99% 동일성을 갖는 서열; 또는 WO2012/079000의 서열번호 12의 서열을 포함하는, 세포.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 항원 결합 도메인은 힌지 영역에 의해 막관통 도메인에 연결되고, 상기 힌지 영역은 WO2012/079000의 서열번호 2 또는 서열번호 6, 또는 이와 95~99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 세포.

청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 세포내 신호전달 도메인은 1차 신호전달 도메인 및/또는 공동자극 신호전달 도메인을 포함하고, 1차 신호전달 도메인은 CD3 제타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, 통상적인 FcR 감마(FCER1G), FcR 베타(Fc Epsilon R1b), CD79a, CD79b, Fc 감마 RIIa, DAP10, 또는 DAP12로부터 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인을 포함하는, 세포.

청구항 70

제69항에 있어서, 1차 신호전달 도메인은 WO2012/079000의 서열번호 18 또는 서열번호 20의 아미노산 서열의 1개, 2개, 또는 3개 이상의 변형, 그러나 20개, 10개, 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 WO2012/079000의 서열번호 18 또는 서열번호 20의 아미노산 서열에 대해 95~99% 동일성을 갖는 서열; 또는 WO2012/079000의 서열번호 18 또는 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는, 세포.

청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 신호전달 도메인, 또는 1차 신호전달 도메인과 공동자극 신호전달 도메인을 포함하고, 공동자극 신호전달 도메인은 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능 관련 항원-1(LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4),

CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, 및 NKG2D로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인을 포함하는, 세포.

청구항 72

제71항에 있어서, 공동자극 신호전달 도메인은 WO2012/079000의 서열번호 14 또는 서열번호 16의 아미노산 서열의 1개, 2개, 또는 3개 이상의 변형, 그러나 20개, 10개, 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 WO2012/079000의 서열번호 14 또는 서열번호 16의 아미노산 서열에 대해 95~99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 세포.

청구항 73

제71항 또는 제72항에 있어서, 공동자극 신호전달 도메인은 WO2012/079000의 서열번호 14 또는 서열번호 16의 서열을 포함하는, 세포.

청구항 74

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 세포내 도메인은 WO2012/079000의 서열번호 14 또는 서열번호 16의 서열, 및 WO2012/079000의 서열번호 18 또는 서열번호 20의 서열을 포함하며, 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 서열은 동일한 프레임에서 단일 폴리펩티드 쇄로서 발현되는, 세포.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, WO2012/079000의 서열번호 2의 서열을 포함하는 리더 서열을 추가로 포함하는, 세포.

청구항 76

CAR-발현 세포, 예를 들어 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항의 세포, 예를 들어 CAR19-발현 세포(예: CTL019 또는 CTL119)의 치료 효능을 증가시키는 방법으로서,

세포에서 ZBTB32의 발현 및/또는 생물학적 활성을 감소시키는 단계를 포함함으로써,

CAR-발현 세포의 치료 효능을 증가시키는 방법.

청구항 77

CAR-발현 세포, 예를 들어 제1항 내지 제76항 중 어느 한 항의 세포, 예를 들어 CAR19-발현 세포(예: CTL019 또는 CTL119)의 치료 효능을 증가시키는 방법으로서,

세포를 ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제와 접촉시키는 단계를 포함함으로써,

CAR-발현 세포의 치료 효능을 증가시키는 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 억제제는

(a) ZBTB32의 발현 및/또는 생물학적 활성을 감소시키는 소분자;

(b) ZBTB32 유전자를 표적화하는 유전자 편집 시스템;

(c) ZBTB32의 발현을 억제하는 핵산(예: siRNA, shRNA, 또는 ASO);

(d) ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질(예: 우성 음성), 또는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질의 결합 파트너;

(e) ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질에 결합하는 항체 분자(예: 단일도메인 항체(sdAb) 또는 나노바디);

(f) (b) 또는 이의 구성요소 또는 (c) 내지 (d) 중 임의의 것을 암호화하는 핵산; 또는

(g) (a) 내지 (f)의 임의의 조합인, 방법.

청구항 79

제77항 또는 제78항에 있어서, 세포는 생체외에서 ZBTB32 억제제와 접촉되는, 방법.

청구항 80

제77항 또는 제78항에 있어서, 세포는 생체내에서 ZBTB32 억제제와 접촉되는, 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 세포는 CAR을 암호화하는 핵산이 세포에 전달되기 전에 생체내에서 ZBTB32 억제제와 접촉되는, 방법.

청구항 82

제80항 또는 제81항에 있어서, 세포는 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된 후 생체내에서 ZBTB32 억제제와 접촉되는, 방법.

청구항 83

제76항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 세포를 Tet2 억제제와 접촉시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 84

제76항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 세포를 IKZF2 억제제와 접촉시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 85

제76항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 세포는 Tet2 억제제와 접촉했던, 방법.

청구항 86

제76항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 세포는 IKZF2 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 IKZF2 억제제와 접촉했던, 방법.

청구항 87

대상체의 암을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항의 세포의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 88

대상체의 암을 치료하는 데 사용하기 위한 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항의 세포.

청구항 89

제87항의 방법, 또는 제88항의 사용을 위한 세포에 있어서, 암은 혈액암이고, 임의로 암은 림프종, 골수종, 또는 백혈병인, 방법 또는 세포.

청구항 90

제87항 또는 제89항의 방법, 또는 제88항 또는 제89항의 사용을 위한 세포에 있어서, 암은 B 세포 악성종양, 예를 들어 B 세포 림프종 또는 백혈병인, 방법 또는 세포.

청구항 91

제87항 또는 제89항 또는 제90항의 방법, 또는 제88항 내지 제90항 중 어느 한 항의 사용을 위한 세포에 있어서, 암은 림프종, 예를 들어 비호지킨 림프종, 확산성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 예를 들어 활성화된 B-세포(ABC) DLBCL, 또는 배중심 B-세포(GCB) DLBCL인, 방법 또는 세포.

청구항 92

제87항 또는 제89항 또는 제90항의 방법, 또는 제88항 내지 제90항 중 어느 한 항의 사용을 위한 세포에 있어서, 암은 골수종, 예를 들어 다발성 골수종(MM)인, 방법 또는 세포.

청구항 93

제87항 또는 제89항 또는 제90항의 방법, 또는 제88항 내지 제90항 중 어느 한 항의 사용을 위한 세포에 있어서, 암은 백혈병, 예를 들어 급성 림프구성 백혈병(ALL) 또는 만성 림프구성 백혈병(CLL)인, 방법 또는 세포.

청구항 94

제87항의 방법, 또는 제88항의 사용을 위한 세포에 있어서, 암은 고형 종양이고, 임의로 고형 종양은 면역 세포 침윤과 관련된, 방법 또는 세포.

청구항 95

제87항의 방법, 또는 제88항의 사용을 위한 세포에 있어서, 암은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프구성 백혈병(ALL), B-세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL), T-세포 급성 림프구성 백혈병(T-ALL), 만성 골수성 백혈병(CML), B 세포 전림프구성 백혈병, 모세포성 형질세포양 수지상세포 신생물, 버킷 림프종, 확산성 거대 B 세포 림프종, 소포림프종, 털세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-소포림프종, 악성 림프증식성 병태, MALT 림프종, 맨틀세포 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성증후군, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상세포 신생물, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 또는 전백혈병인, 방법 또는 세포.

청구항 96

제87항의 방법, 또는 제88항의 사용을 위한 세포에 있어서, 암은 결장암, 직장암, 신장세포 암종, 간암, 폐의 비소세포 암종, 소장암, 식도암, 흑색종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문암, 위암, 고환암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 소아기의 고형 종양, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신우 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척추종양, 뇌간신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피암, 편평세포암, T-세포 림프종, 환경 유발 암, 또는 이의 전이성 병변인, 방법 또는 세포.

청구항 97

제87항 또는 제89항 내지 제96항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제88항 내지 제96항 중 어느 한 항의 사용을 위한 세포에 있어서, 암은 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 측정시 더 높은 수준의 ZBTB32를 발현하는, 방법 또는 세포.

청구항 98

제87항 또는 제89항 내지 제97항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제88항 내지 제97항 중 어느 한 항의 사용을 위한 세포에 있어서, 대상체에게 제2 치료제 또는 치료방식, 예를 들어 본원에 기재된 암 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법 또는 세포.

청구항 99

제87항 또는 제89항 내지 제98항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제88항 내지 제98항 중 어느 한 항의 사용을 위한 세포에 있어서, 대상체에게 ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법 또는 세포.

청구항 100

치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 CAR-발현 세포 요법으로서, ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제와 조합하여 사용되는 CAR-발현 세포 요법.

청구항 101

제100항에 있어서, 대상체는 CAR-발현 세포 요법의 개시 전에, ZBTB32 억제제의 예비 치료를 받는, CAR-발현 세포 요법.

청구항 102

제100항 또는 제101항에 있어서, 대상체는 ZBTB32 억제제 및 CAR-발현 세포 요법으로 동시 치료를 받는, CAR-발현 세포 요법.

청구항 103

제100항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 CAR-발현 세포 요법 후 ZBTB32 억제제로 치료를 받는, CAR-발현 세포 요법.

청구항 104

제100항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 종양 항원(예를 들어, 본원에 기재된 종양 항원)의 발현과 관련된 질환, 예를 들어 증식성 질환, 전암성 병태, 암, 및 종양 항원의 발현과 관련된 비암 관련 징후를 갖는, CAR-발현 세포 요법.

청구항 105

제100항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 혈액암을 갖는, CAR-발현 세포 요법.

청구항 106

제100항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 림프종, 골수종, 또는 백혈병을 갖는, CAR-발현 세포 요법.

청구항 107

제100항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 B 세포 악성종양, 예를 들어 B 세포 림프종 또는 백혈병을 갖는, CAR-발현 세포 요법.

청구항 108

제100항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 림프종, 예를 들어 비호지킨 림프종, 확산성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 예를 들어 활성화된 B-세포(ABC) DLBCL, 또는 배중심 B-세포(GCB) DLBCL을 갖는, CAR-발현 세포 요법.

청구항 109

제100항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 골수종, 예를 들어 다발성 골수종(MM)을 갖는, CAR-발현 세포 요법.

청구항 110

제100항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 백혈병, 예를 들어 급성 림프구성 백혈병(ALL) 또는 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 갖는, CAR-발현 세포 요법.

청구항 111

제100항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프구성 백혈병(ALL), B-세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL), T-세포 급성 림프구성 백혈병(T-ALL), 만성 골수성 백혈병(CML), B 세포 전림프구성 백혈병, 모세포성 형질세포양 수지상세포 신생물, 버킷 림프종, 확산성 거대 B 세포 림프종, 소포림프종, 털세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-소포림프종, 악성 림프증식성 병태, MALT 림프종, 맨틀세포 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상세포 신생물, 발덴스트롬 거대

글로불린혈증, 또는 전백혈병을 갖는, CAR-발현 세포 요법.

청구항 112

제100항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 고형 종양을 갖는, CAR-발현 세포 요법.

청구항 113

제112항에 있어서, 고형 종양은 면역 세포 침윤과 관련된, CAR-발현 세포 요법.

청구항 114

제100항 내지 제104항 또는 제112항 및 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 결장암, 직장암, 신장세포 암종, 간암, 폐의 비소세포 암종, 소장암, 식도암, 흑색종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문암, 위암, 고환암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 소아기의 고형 종양, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신우 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척추종양, 뇌간신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피암, 편평세포암, T-세포 림프종, 환경 유발 암, 또는 이의 전이성 병변을 갖는, CAR-발현 세포 요법.

청구항 115

제100항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 세포에서 ZBTB32의 발현 및/또는 생물학적 활성을 측정하는 것을 추가로 포함하는 사용을 위한, CAR-발현 세포 요법.

청구항 116

대상체를 치료하는 방법으로서,

대상체에게 ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제의 유효량을 투여하는 단계를 포함함으로써,

대상체를 치료하고,

대상체는 CAR-발현 세포를 포함하는 요법을 받았거나, 받고 있거나, 받을 예정인, 방법.

청구항 117

CAR-발현 세포를 포함하는 요법을 받았거나, 받고 있거나, 받을 예정인 대상체의 치료에 사용하기 위한 ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제.

청구항 118

CAR-발현 세포의 제조 방법으로서,

CAR을 암호화하는 핵산을, 상기 핵산(또는 이의 CAR-암호화 부분)이 세포의 게놈에 통합되어 ZBTB32의 발현 및/또는 생물학적 활성이 감소되도록, 세포에 도입하는 단계를 포함함으로써,

CAR-발현 세포를 제조하는 방법.

청구항 119

제118항에 있어서, 핵산은 ZBTB32 유전자 내(예를 들어, ZBTB32 유전자의 인트론 또는 엑손 내)에 통합되는, 방법.

청구항 120

제118항에 있어서, 핵산은 ZBTB32 유전자 이외의 유전자 내(예를 들어, 다른 유전자의 인트론 또는 엑손 내)에 통합되는, 방법.

청구항 121

제118항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, CAR-발현 세포는 본원에 기재된 제조 또는 생산 방법에 따라 제

조되는, 방법.

청구항 122

CAR-발현 세포의 제조 방법으로서,

CAR-발현 세포를 생체외에서 ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제와 접촉시키는 단계를 포함함으로써, CAR-발현 세포를 제조하는 방법.

청구항 123

제122항에 있어서, CAR-발현 세포는 ZBTB32 억제제와 생체외에서 접촉되지 않은 동일한 CAR-발현 세포에 비해 개선된 특성, 예를 들어 본원에 기재된 개선된 특성을 갖는, 방법.

청구항 124

제123항에 있어서, 개선된 특성은 생체내 강화된 T 세포 매개 항종양 반응, 증가된 증식 및/또는 사이토카인 생성, 감소된 T 세포 고갈, 강화된 고갈 저항성 및 강화된 장기적 면역 보호, MHCII 및/또는 MHCII 트랜스활성화제 CIITA의 증가된 발현, 생체내 더 높은 증식률, 개선된 면역학적 기억 표현형, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 125

제118항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, CAR-발현 세포는 본원에 기재된 제조 또는 생산 방법에 따라 제조되는, 방법.

청구항 126

CAR을 암호화하는 뉴클레오티드 서열 및 ZBTB32 억제제를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 벡터.

청구항 127

제126항에 있어서, 억제제는

(a) ZBTB32 유전자를 표적화하는 유전자 편집 시스템;

(b) ZBTB32의 발현을 억제하는 핵산(예: siRNA, shRNA, 또는 ASO);

(c) ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질(예: 우성 음성), 또는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질의 결합 파트너;

(d) ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질에 결합하는 항체 분자(예: 단일도메인 항체(sdAb) 또는 나노바디); 또는

(e) (a) 내지 (d)의 임의의 조합인, 벡터.

청구항 128

제126항 또는 제127항에 있어서, CAR을 암호화하는 뉴클레오티드 서열과 억제제를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 2A 부위에 의해 분리된, 벡터.

청구항 129

CAR-발현 세포의 생체외 제조용 조성물로서, ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제를 포함하는 조성물.

청구항 130

제129항에 있어서, 억제제는

(a) ZBTB32의 발현 및/또는 생물학적 활성을 감소시키는 소분자;

(b) ZBTB32 유전자를 표적화하는 유전자 편집 시스템;

(c) ZBTB32의 발현을 억제하는 핵산(예: siRNA, shRNA, 또는 ASO);

(d) ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질(예: 우성 음성), 또는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질의 결합 파트너;

(e) ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질에 결합하는 항체 분자(예: 단일도메인 항체(sdAb) 또는 나노바디);

(f) (b) 또는 이의 구성요소 또는 (c) 내지 (d) 중 임의의 것을 암호화하는 핵산; 또는

(g) (a) 내지 (f)의 임의의 조합인, 조성물.

청구항 131

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항의 하나 이상의 세포를 포함하는 세포 집단으로서, 본원에 기재된 표현형을 갖거나 마커(예를 들어, 중심 기억 T(T_{CM}) 세포 또는 줄기 기억 T(T_{SCM}) 세포와 관련된 표현형 또는 마커)를 발현하는 세포를 기준 세포 집단보다 더 높은(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10배 더 높은) 비율로 포함하는, 세포 집단.

청구항 132

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항의 하나 이상의 세포를 포함하는 세포 집단으로서, 집단 내 사이토카인 생성 세포의 비율이 기준 세포 집단의 해당 비율보다 적어도 50%(예를 들어, 적어도 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 99%) 더 높은, 세포 집단.

청구항 133

제131항 또는 제132항에 있어서, 기준 세포 집단은 세포에서 ZBTB32의 발현이 감소된 하나 이상의 세포를 포함하지 않는 세포 집단인, 세포 집단.

청구항 134

제131항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, 기준 세포 집단은 세포에서 ZBTB32의 생물학적 활성이 감소된 하나 이상의 세포를 포함하지 않는 세포 집단인, 세포 집단.

청구항 135

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항의 하나 이상의 세포를 포함하는 세포 집단으로서, 세포 집단의 적어도 50%(예를 들어, 적어도 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 99%)가 본원에 기재된 표현형을 갖거나 마커(예를 들어, 중심 기억 T(T_{CM}) 세포 또는 줄기 기억 T(T_{SCM}) 세포와 관련된 표현형 또는 마커)를 발현하는, 세포 집단.

청구항 136

대상체의 암을 치료하는 방법으로서,

대상체에게 유효량의 ZBTB32 억제제 및 제2 치료제 또는 치료방식을 투여하는 단계를 포함함으로써,

대상체의 암을 치료하는 방법.

청구항 137

대상체의 암을 치료하는 데 사용하기 위한 ZBTB32 억제제로서, 제2 치료제 또는 치료방식과 조합하여 사용되는 ZBTB32 억제제.

청구항 138

제136항의 방법, 또는 제137항의 사용을 위한 억제제로서, ZBTB32 억제제는 제2 치료제 또는 치료방식의 투여 이전, 투여와 동시, 또는 투여 이후에 투여되는, 방법 또는 억제제.

청구항 139

제136항 또는 제138항의 방법, 또는 제137항 또는 제138항의 사용을 위한 억제제에 있어서, ZBTB32 억제제는 소

분자를 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 140

제136항 또는 제138항의 방법, 또는 제136항 또는 제137항의 사용을 위한 억제제에 있어서, ZBTB32 억제제는

(1) ZBTB32 유전자 또는 이의 하나 이상의 구성요소를 표적화하는 유전자 편집 시스템;

(2) 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 구성요소를 암호화하는 핵산; 또는

(3) (1)과 (2)의 조합

을 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 141

제140항의 방법, 또는 제140항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 유전자 편집 시스템은 CRISPR/Cas 시스템, 징크 핑거 뉴클레아제 시스템, TALEN 시스템, 또는 메가뉴클레아제 시스템인, 방법 또는 억제제.

청구항 142

제140항 또는 제141항의 방법, 또는 제140항 또는 제141항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 표적 서열에 결합하는, 방법 또는 억제제.

청구항 143

제140항 내지 제142항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제140항 내지 제142항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 초기 엑손 또는 인트론에 있는 표적 서열에 결합하는, 방법 또는 억제제.

청구항 144

제140항 내지 제143항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제140항 내지 제143항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 표적 서열에 결합하고, 표적 서열은 엑손 4의 업스트림, 예를 들어 엑손 1, 엑손 2, 또는 엑손 3에 있는, 방법 또는 억제제.

청구항 145

제140항 내지 제144항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제140항 내지 제144항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 후기 엑손 또는 인트론에 있는 표적 서열에 결합하는, 방법 또는 억제제.

청구항 146

제140항 내지 제145항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제140항 내지 제145항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 끝에서 네 번째 엑손의 다운스트림, 예를 들어 끝에서 세 번째 엑손, 끝에서 두 번째 엑손, 또는 마지막 엑손에 있는 표적 서열에 결합하는, 방법 또는 억제제.

청구항 147

제140항 내지 제146항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제140항 내지 제146항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 스플라이스 접합을 포함하는 표적 서열에 결합하는, 방법 또는 억제제.

청구항 148

제140항 내지 제147항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제140항 내지 제147항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 암호화 영역에 있는 표적 서열에 결합하는, 방법 또는 억제제.

청구항 149

제140항 내지 제148항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제140항 내지 제148항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 비암호화 영역에 있는 표적 서열에 결합하는, 방법 또는 억제제.

청구항 150

제140항 내지 제149항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제140항 내지 제149항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 조절 요소에 있는 표적 서열에 결합하는, 방법 또는 억제제.

청구항 151

제140항 내지 제150항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제140항 내지 제150항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 표적 서열에 혼성화되는 표적화 서열을 포함하는 가이드 RNA(gRNA) 분자를 포함하는 CRISPR/Cas 시스템인, 방법 또는 억제제.

청구항 152

제136항 또는 제138항의 방법, 또는 제137항 또는 제138항의 사용을 위한 억제제에 있어서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자를 표적화하는 짧은 간섭 RNA(siRNA) 또는 짧은 헤어핀 RNA(shRNA), 또는 상기 siRNA 또는 shRNA를 암호화하는 핵산을 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 153

제152항의 방법, 또는 제152항의 사용을 위한 억제제에 있어서, siRNA 또는 shRNA는 ZBTB32 유전자의 mRNA의 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 154

제136항 또는 제138항의 방법, 또는 제137항 또는 제138항의 사용을 위한 억제제에 있어서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자를 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO), 또는 상기 ASO를 암호화하는 핵산을 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 155

제154항의 방법, 또는 제154항의 사용을 위한 억제제에 있어서, ASO는 ZBTB32 유전자의 mRNA의 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 156

제136항 또는 제138항의 방법, 또는 제137항 또는 제138항의 사용을 위한 억제제에 있어서, ZBTB32 억제제는 단백질을 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 157

제136항 또는 제138항의 방법, 또는 제137항 또는 제138항의 사용을 위한 억제제에 있어서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질의 우성 음성 변이체, 또는 상기 우성 음성 변이체를 암호화하는 핵산을 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 158

제136항 또는 제138항의 방법, 또는 제137항 또는 제138항의 사용을 위한 억제제에 있어서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질의 우성 음성 결합 파트너, 또는 상기 우성 음성 결합 파트너를 암호화하는 핵산을 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 159

제136항 또는 제138항의 방법, 또는 제137항 또는 제138항의 사용을 위한 억제제에 있어서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질에 결합하는 항체 분자, 예를 들어 단일도메인 항체(sdAb) 또는 나노바디, 또는 상기 항체 분자를 암호화하는 핵산을 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 160

제136항, 제138항, 또는 제159항의 방법, 또는 제137항, 제138항, 또는 제159항의 사용을 위한 억제제에 있어서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질에 결합하는 단일도메인 항체(sdAb) 또는 나노바디를 암호화하는 핵산을 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 161

제136항 또는 제138항 내지 제160항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제160항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, ZBTB32 억제제는 기준 세포에 비해 ZBTB32의 발현을 감소(예를 들어, 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%만큼 감소)시키는, 방법 또는 억제제.

청구항 162

제136항 또는 제138항 내지 제161항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제161항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 단백질의 수준을 감소시키는, 방법 또는 억제제.

청구항 163

제136항 또는 제138항 내지 제162항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제162항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 단백질의 안정성을 감소시키는, 방법 또는 억제제.

청구항 164

제136항 또는 제138항 내지 제163항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제163항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 mRNA의 수준을 감소시키는, 방법 또는 억제제.

청구항 165

제136항 또는 제138항 내지 제164항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제164항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 mRNA의 안정성을 감소시키는, 방법 또는 억제제.

청구항 166

제136항 또는 제138항 내지 제165항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제165항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 전사를 감소시키는, 방법 또는 억제제.

청구항 167

제136항 또는 제138항 내지 제166항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제166항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 번역을 감소시키는, 방법 또는 억제제.

청구항 168

제136항 또는 제138항 내지 제167항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제167항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 게놈 유전자좌를 변경(예를 들어, 파괴)하는, 방법 또는 억제제.

청구항 169

제136항 또는 제138항 내지 제168항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제168항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 변경은 결실 또는 삽입, 예를 들어 ZBTB32 게놈 유전자좌에서 오픈 리딩 프레임(ORF) 또는 CLL 수퍼 인핸서를 파괴하는 결실 또는 삽입을 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 170

제136항 또는 제138항 내지 제169항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제169항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 변경은 후성유전체 변형, 예를 들어 ZBTB32의 발현을 감소시키는 후성유전체 변형을 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 171

제136항 또는 제138항 내지 제170항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제170항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, ZBTB32 억제제는 기준 세포에 비해 ZBTB32의 생물학적 활성을 감소(예를 들어, 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%만큼 감소)시키는, 방법 또는 억제제.

청구항 172

제136항 또는 제138항 내지 제171항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제172항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32의 전사 억제 기능을 감소시키는, 방법 또는 억제제.

청구항 173

제136항 또는 제138항 내지 제172항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제172항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32와 하나 이상의 결합 파트너 간의 상호작용을 감소시키는, 방법 또는 억제제.

청구항 174

제136항 또는 제138항 내지 제173항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제173항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 하나 이상의 결합 파트너는 판코니 빈혈 보완 그룹 C(FANCC), 티오레독신 상호작용 단백질(TXNIP), 비타민 D3 상향조절 단백질 1 (VDUP1), 징크 핑거 및 BTB 도메인 함유 단백질 16(Zbtb16), 징크 핑거 엘보우 관련 프롤린 도메인 단백질 2(Zpo2), GATA 결합 단백질 3(Gata3), GATA 결합 단백질 2(Gata2), 또는 B-세포 림프종 6(Bcl-6)를 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 175

제136항 또는 제138항 내지 제174항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제174항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 억제제는 T 세포 매개 항종양 반응을 강화하는, 방법 또는 억제제.

청구항 176

제136항 또는 제138항 내지 제175항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제175항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 억제제는 증식 및/또는 사이토카인 생성을 증가시키는, 방법 또는 억제제.

청구항 177

제136항 또는 제138항 내지 제176항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제176항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 억제제는 T 세포 상태, 예를 들어 기능장애 T 세포의 상태를 변경하는(예를 들어, T 세포 고갈을 감소시키는), 방법 또는 억제제.

청구항 178

제136항 또는 제138항 내지 제177항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제177항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 억제제는 생체내 고갈 저항성을 강화하고 장기적 면역 보호를 강화하는, 방법 또는 억제제.

청구항 179

제136항 또는 제138항 내지 제178항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제178항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 억제제는 MHCII 및/또는 MHCII 트랜스활성화제 CIITA의 발현을 증가시키는, 방법 또는 억제제.

청구항 180

제136항 또는 제138항 내지 제179항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제179항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 억제제는 생체내 더 높은 세포 증식률을 야기하는, 방법 또는 억제제.

청구항 181

제136항 또는 제138항 내지 제180항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제180항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 억제제는 면역학적 기억 표현형, 예를 들어 B 세포 기억 표현형을 개선하는, 방법 또는 억제제.

청구항 182

제136항 또는 제138항 내지 제181항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제181항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 암은 혈액암인, 방법 또는 억제제.

청구항 183

제136항 또는 제138항 내지 제182항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제182항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 암은 림프종, 골수종, 또는 백혈병인, 방법 또는 억제제.

청구항 184

제136항 또는 제138항 내지 제183항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제183항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 암은 B 세포 악성종양, 예를 들어 B 세포 림프종 또는 백혈병인, 방법 또는 억제제.

청구항 185

제136항 또는 제138항 내지 제184항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제184항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 암은 림프종, 예를 들어 비호지킨 림프종, 확산성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 예를 들어 활성화된 B-세포(ABC) DLBCL, 또는 배중심 B-세포(GCB) DLBCL인, 방법 또는 억제제.

청구항 186

제136항 또는 제138항 내지 제184항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제184항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 암은 골수종, 예를 들어 다발성 골수종(MM)인, 방법 또는 억제제.

청구항 187

제136항 또는 제138항 내지 제184항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제184항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 암은 백혈병, 예를 들어 급성 림프구성 백혈병(ALL) 또는 만성 림프구성 백혈병(CLL)인, 방법 또는 억제제.

청구항 188

제136항 또는 제138항 내지 제181항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제181항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 암은 고형 종양인, 방법 또는 억제제.

청구항 189

제188항의 방법, 또는 제188항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 고형 종양은 면역 세포 침윤과 관련된, 방법 또는 억제제.

청구항 190

제136항 또는 제138항 내지 제181항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제181항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 암은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프구성 백혈병(ALL), B-세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL), T-세포 급성 림프구성 백혈병(T-ALL), 만성 골수성 백혈병(CML), B 세포 전림프구성 백혈병, 모세포성 형질세포양 수지상세포 신생물, 버킷 림프종, 확산성 거대 B 세포 림프종, 소포림프종, 털세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-소포림프종, 악성 림프증식성 병태, MALT 림프종, 맨틀세포 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상세포 신생물, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 또는 전백혈병인, 방법 또는 억제제.

청구항 191

제136항 또는 제138항 내지 제181항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제181항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 암은 결장암, 직장암, 신장세포 암종, 간암, 폐의 비소세포 암종, 소장암, 식도암, 흑색종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문암, 위암, 고환암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 소아기의 고형 종양, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신우 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척추종양, 뇌간신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피암, 편평세포암, T-세포 림프종, 환경 유발 암, 또는 이의 전이성 병변인, 방법 또는 억제제.

청구항 192

제136항 또는 제138항 내지 제191항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제191항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 암은 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 측정시 더 높은 수준의 ZBTB32를 발현하는, 방법 또는 억제제.

청구항 193

제136항 또는 제138항 내지 제192항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제192항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 대상체는 증가된 면역 반응을 필요로 하는, 방법 또는 억제제.

청구항 194

제136항 또는 제138항 내지 제193항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제193항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 증가된 면역 반응을 필요로 하는 대상체를 식별하는 것을 추가로 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 195

제136항 또는 제138항 내지 제194항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제194항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 세포에서 ZBTB32의 발현 및/또는 생물학적 활성을 측정하는 것을 추가로 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 196

제136항 또는 제138항 내지 제195항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제195항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 불량한 CART 요법 반응과 관련된 표지를 측정하는 것을 추가로 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 197

제136항 또는 제138항 내지 제196항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제196항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 제2 치료제 또는 치료방식은 면역요법을 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 198

제136항 또는 제138항 내지 제197항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제197항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 제2 치료제 또는 치료방식은 면역 체크포인트 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 면역 체크포인트 억제제를 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 199

제136항 또는 제138항 내지 제198항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제198항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 제2 치료제 또는 치료방식은 PD-1 억제제, TIM-3 억제제, LAG-3 억제제, CTLA-4 억제제, TIGIT 억제제, GITR 작용제, PD-L1 억제제, 사이토카인, 키메라 항원 수용체, 에스트로겐 수용체 길항제, CDK4/6 억제제, CXCR2 억제제, CSF-1/1R 결합제, A2Ar 길항제, IDO 억제제, STING 작용제, Galectin 억제제, MEK 억제제, c-MET 억제제, TGF-b 억제제, IL-1b 억제제, 또는 MDM2 억제제를 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 200

제136항 또는 제138항 내지 제199항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제199항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 제2 치료제 또는 치료방식은 세포 요법, 예를 들어 T 세포 요법, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포 요법을 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 201

제136항 또는 제138항 내지 제200항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제200항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 제2 치료제 또는 치료방식은 표적 요법을 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 202

제136항 또는 제138항 내지 제201항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제201항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 제2 치료제 또는 치료방식은 화학요법을 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 203

제136항 또는 제138항 내지 제202항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제202항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 제2 치료제 또는 치료방식은 방사선 요법을 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 204

제136항 또는 제138항 내지 제203항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제203항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 제2 치료제 또는 치료방식은 수술을 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 205

제136항 또는 제138항 내지 제204항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제204항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 제2 치료제 또는 치료방식은 호르몬 요법을 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 206

제136항 또는 제138항 내지 제205항 중 어느 한 항의 방법, 또는 제137항 내지 제205항 중 어느 한 항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 제2 치료제 또는 치료방식은 혈관신생 억제제를 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 207

치료제 또는 치료방식의 효능을 증가시키는 방법으로서,

대상체에게 ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제의 유효량을 투여하는 단계를 포함함으로써,

치료제 또는 치료방식의 효능을 증가시키는 방법.

청구항 208

대상체에서 치료제 또는 치료방식의 효능을 증가시키는 데 사용하기 위한 ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제.

청구항 209

제207항의 방법, 또는 제208항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 대상체는 암, 예를 들어 본원에 기재된 암을 갖는, 방법 또는 억제제.

청구항 210

제207항 또는 제209항의 방법, 또는 제208항 또는 제209항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 치료제 또는 치료방식은 면역요법 또는 세포 요법, 예를 들어 본원에 기재된 면역요법 또는 세포 요법을 포함하는, 방법 또는 억제제.

청구항 211

대상체의 면역 반응을 증가시키는 방법으로서,

대상체에게 ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제의 유효량을 투여하는 단계를 포함함으로써,

대상체의 면역 반응을 증가시키는 방법.

청구항 212

대상체의 면역 반응을 증가시키는 데 사용하기 위한 ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제.

청구항 213

제211항의 방법, 또는 제212항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 대상체는 암, 예를 들어 본원에 기재된 암을 갖는, 방법 또는 억제제.

청구항 214

제211항 또는 제213항의 방법, 또는 제212항 또는 제213항의 사용을 위한 억제제에 있어서, 대상체는 제2 치료제 또는 치료방식, 예를 들어 본원에 기재된 제2 치료제 또는 치료방식을 받았거나 받고 있는, 방법 또는 억제제.

청구항 215

ZBTB32의 발현 및/또는 생물학적 활성을 억제하는 방법으로서,

세포(예를 들어, 면역 세포)를 ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제와 접촉시키는 단계; 및

임의로 세포를 제2 치료제 또는 치료방식과 추가로 접촉시키는 단계를 포함함으로써,

세포를 치료하는, 방법.

청구항 216

제213항에 있어서, ZBTB32 억제제는 시험관내, 생체외, 또는 생체내에서 세포와 접촉되는, 방법.

청구항 217

본원에 기재된 바와 같은 ZBTB32 유전자를 표적화하는 유전자 편집 시스템.

청구항 218

제217항에 있어서, CRISPR/Cas 유전자 편집 시스템, 징크 핑거 뉴클레아제 시스템, TALEN 시스템, 또는 메가뉴클레아제 시스템인 유전자 편집 시스템.

청구항 219

제217항 또는 제218항에 있어서, CRISPR/Cas 유전자 편집 시스템인 유전자 편집 시스템.

청구항 220

제217항 내지 제219항 중 어느 한 항에 있어서,

ZBTB32 유전자의 서열에 특이적인 표적화 서열을 포함하는 gRNA 분자, 및 Cas9 단백질;

ZBTB32 유전자의 서열에 특이적인 표적화 서열을 포함하는 gRNA 분자, 및 Cas9 단백질을 암호화하는 핵산;

ZBTB32 유전자의 서열에 특이적인 표적화 서열을 포함하는 gRNA 분자를 암호화하는 핵산, 및 Cas9 단백질; 또는

ZBTB32 유전자의 서열에 특이적인 표적화 서열을 포함하는 gRNA 분자를 암호화하는 핵산, 및 Cas9 단백질을 암호화하는 핵산

을 포함하는 유전자 편집 시스템.

청구항 221

제217항 내지 제220항 중 어느 한 항에 있어서, 주형 DNA를 추가로 포함하는 유전자 편집 시스템.

청구항 222

제221항에 있어서, 주형 DNA는 CAR, 예를 들어 본원에 기재된 CAR을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는, 유전자 편집 시스템.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2020년 6월 11일에 출원된 미국 가출원 63/037,826호에 대한 우선권을 주장하며, 그 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원에는 ASCII 형식으로 전자 제출되었고 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 서열 목록이 포함된다. 2021년 6월 11일에 생성된 상기 ASCII 사본의 파일명은 N2067-7174WO_SL.txt이고 크기는 1,388,334 바이트이다.

[0005] **기술분야**

[0006] 본 발명은 일반적으로 ZBTB32 억제제 및 이의 암 치료 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] 암세포 상의 적합한 세포-표면 분자에 T 세포를 재지정(redirecting)하는 것에 의존하는 키메라 항원 수용체(CAR) 변형 T 세포(CART) 요법을 이용한 최근 개발은 면역계의 능력을 활용하여 암을 치료함에 있어 유망한 결과를 보여준다(예를 들어, 문헌[Sadelain et al., Cancer Discovery 3:388-398 (2013)] 참조). 암과 같은 질병을 표적화하기 위한 개선된 전략에 대한 지속적인 요구를 감안할 때, CART 요법 개선을 포함하는, 암 치료를 위한 새로운 조성물 및 방법이 매우 바람직하다.

발명의 내용

[0008] 특히, 본원에 기재된 질환 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하기 위한, ZBTB32의 감소된 발현 및/또는 감소된 생물학적 활성을 갖는 CAR-발현 세포, CAR-발현 세포의 제조 방법, 및 CAR-발현 세포의 사용 방법이 본원에 제공된다. 또한, ZBTB32의 감소된 발현 및/또는 감소된 생물학적 활성을 갖는 CAR-발현 세포를 포함하는 핵산, 벡터, 및 조성물이 본원에 개시된다. 또한, 본 발명은 특히, ZBTB32 억제제를 사용하여, 암을 치료하는 방법, 다른 치료제 또는 치료방식의 효능을 증가시키는 방법, 및 면역 반응을 증가시키는 방법을 제공한다.

[0009] **ZBTB32가 감소된 CAR-발현 세포 및 이와 관련된 방법**

[0010] 일 양태에서, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포(예를 들어, 세포 집단), 예를 들어 면역 이펙터 세포가 본원에 제공되며, CAR은 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 세포는 ZBTB32의 감소된 발현 및/또는 감소된 생물학적 활성을 갖는다.

[0011] 일 구현예에서, 세포는 ZBTB32의 검출가능한 발현 및/또는 생물학적 활성을 갖지 않는다.

[0012] 일 구현예에서, 세포는 ZBTB32 억제제를 포함하거나, 또는 ZBTB32 억제제와 접촉했거나 접촉하고 있다.

[0013] 일 구현예에서, ZBTB32 억제제는 소분자를 포함한다.

[0014] 일 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (1) ZBTB32 유전자 또는 이의 하나 이상의 구성요소를 표적화하는 유전자 편집 시스템; (2) 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 구성요소를 암호화하는 핵산; 또는 (3) (1)과 (2)의 조합을 포함한다. 일 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (1) ZBTB32 유전자 또는 이의 하나 이상의 구성요소를 표적화하는 유전자 편집 시스템을 포함한다. 일 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (2) 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 구성요소를 암호화하는 핵산을 포함한다. 일 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (1)과 (2)의 조합을 포함한다.

[0015] 다른 양태에서, CAR-발현 세포, 예를 들어 청구범위 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항의 세포, 예를 들어 CAR19-발현 세포(예: CTL019 또는 CTL119)의 치료 효능을 증가시키는 방법으로서, 세포에서 ZBTB32의 발현 및/또는 생물학적 활성을 감소시키는 단계를 포함함으로써, CAR-발현 세포의 치료 효능을 증가시키는 방법이 본원

에 개시된다.

[0016] 또 다른 양태에서, CAR-발현 세포, 예를 들어 청구범위 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항의 세포, 예를 들어 CAR19-발현 세포(예: CTL019 또는 CTL119)의 치료 효능을 증가시키는 방법으로서, 세포를 ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제와 접촉시키는 단계를 포함함으로써, CAR-발현 세포의 치료 효능을 증가시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0017] 일 구현예에서, 억제제는 (a) ZBTB32의 발현 및/또는 생물학적 활성을 감소시키는 소분자; (b) ZBTB32 유전자를 표적화하는 유전자 편집 시스템; (c) ZBTB32의 발현을 억제하는 핵산(예: siRNA, shRNA, 또는 ASO); (d) ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질(예: 우성 음성), 또는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질의 결합 파트너; (e) ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질에 결합하는 항체 분자(예: 단일도메인 항체(sdAb) 또는 나노바디); (f) (b) 또는 이의 구성요소 또는 (c) 내지 (d) 중 임의의 것을 암호화하는 핵산; 또는 (g) (a) 내지 (f)의 임의의 조합이다.

[0018] 일 구현예에서, 세포는 생체외에서 ZBTB32 억제제와 접촉된다.

[0019] 일 구현예에서, 세포는 생체내에서 ZBTB32 억제제와 접촉된다.

[0020] 일 구현예에서, 세포는 CAR을 암호화하는 핵산이 세포에 전달되기 전에 생체내에서 ZBTB32 억제제와 접촉된다.

[0021] 일 구현예에서, 세포는 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된 후 생체내에서 ZBTB32 억제제와 접촉된다.

[0022] 일 구현예에서, 상기 방법은 세포를 Tet2 억제제와 접촉시키는 단계를 추가로 포함한다.

[0023] 일 구현예에서, 상기 방법은 세포를 IKZF2 억제제와 접촉시키는 단계를 추가로 포함한다.

[0024] 일 구현예에서, 세포는 Tet2 억제제와 접촉된 적이 있다.

[0025] 일 구현예에서, 세포는 IKZF2 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 IKZF2 억제제와 접촉된 적이 있다.

[0026] 일 양태에서, 대상체의 암을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0027] 관련 양태에서, 본 발명은 대상체의 암을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기재된 CAR-발현 세포를 제공한다.

[0028] 다른 양태에서, 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 CAR-발현 세포 요법으로서, ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제와 조합하여 사용되는 CAR-발현 세포 요법이 본원에 제공된다.

[0029] 일 구현예에서, 대상체는 CAR-발현 세포 요법의 개시 전에, ZBTB32 억제제의 예비 치료를 받는다.

[0030] 일 구현예에서, 대상체는 ZBTB32 억제제 및 CAR-발현 세포 요법으로 동시 치료를 받는다.

[0031] 일 구현예에서, 대상체는 CAR-발현 세포 요법 후 ZBTB32 억제제로 치료를 받는다.

[0032] 일 구현예에서, 대상체는 종양 항원(예를 들어, 본원에 기재된 종양 항원)의 발현과 관련된 질환, 예를 들어 증식성 질환, 전암성 병태, 암, 및 종양 항원의 발현과 관련된 비암 관련 징후를 갖는다.

[0033] 일 구현예에서, 용도는 세포에서 ZBTB32의 발현 및/또는 생물학적 활성을 측정하는 것을 추가로 포함한다.

[0034] 일 양태에서, 대상체를 치료하는 방법으로서, 대상체에게 ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제의 유효량을 투여하는 단계를 포함함으로써, 대상체를 치료하고, 대상체는 CAR-발현 세포를 포함하는 요법을 받았거나, 받고 있거나, 받을 예정인, 방법이 본원에 제공된다.

[0035] 관련 양태에서, 본 발명은 CAR-발현 세포를 포함하는 요법을 받았거나, 받고 있거나, 받을 예정인 대상체의 치료에 사용하기 위한 ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제를 제공한다.

[0036] 또 다른 양태에서, CAR-발현 세포의 제조 방법으로서, CAR을 암호화하는 핵산을, 상기 핵산(또는 이의 CAR-암호화 부분)이 세포의 게놈에 통합되어 ZBTB32의 발현 및/또는 생물학적 활성이 감소되도록, 세포에 도입하는 단계를 포함함으로써, CAR-발현 세포를 제조하는 방법이 본원에 제공된다.

[0037] 일 구현예에서, 핵산은 ZBTB32 유전자 내(예를 들어, ZBTB32 유전자의 인트론 또는 엑손 내)에 통합된다.

[0038] 일 구현예에서, 핵산은 ZBTB32 유전자 이외의 유전자 내(예를 들어, 다른 유전자의 인트론 또는 엑손 내)에 통합된다.

[0039] 일 구현예에서, CAR-발현 세포는 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, CAR-발현 세포의 제조 또는 생산 방법에 따라 제조된다.

[0040] 일 양태에서, CAR-발현 세포의 제조 방법으로서,

[0041] CAR-발현 세포를 생체외에서 ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제와 접촉시키는 단계를 포함함으로써, CAR-발현 세포를 제조하는 방법이 본원에 제공된다.

[0042] 일 구현예에서, CAR-발현 세포는 ZBTB32 억제제와 생체외에서 접촉되지 않은 동일한 CAR-발현 세포에 비해 개선된 특성, 예를 들어 본원에 기재된 개선된 특성을 갖는다.

[0043] 일 구현예에서, 개선된 특성은 생체내 강화된 T 세포 매개 항종양 반응, 증가된 증식 및/또는 사이토카인 생성, 감소된 T 세포 고갈, 강화된 고갈 저항성 및 강화된 장기적 면역 보호, MHCII 및/또는 MHCII 트랜스활성화제 CIITA의 증가된 발현, 생체내 더 높은 증식률, 개선된 면역학적 기억 표현형, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0044] 일 구현예에서, CAR-발현 세포는 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, CAR-발현 세포의 제조 또는 생산 방법에 따라 제조된다.

[0045] 다른 양태에서, 본 발명은 CAR을 암호화하는 뉴클레오티드 서열 및 ZBTB32 억제제를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 벡터를 제공한다.

[0046] 일 구현예에서, 억제제는 (a) ZBTB32 유전자를 표적화하는 유전자 편집 시스템; (b) ZBTB32의 발현을 억제하는 핵산(예: siRNA, shRNA, 또는 ASO); (c) ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질(예: 우성 음성), 또는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질의 결합 파트너; (d) ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질에 결합하는 항체 분자(예: 단일도메인 항체(sdAb) 또는 나노바디); 또는 (e) (a) 내지 (d)의 임의의 조합이다.

[0047] 일 구현예에서, CAR을 암호화하는 뉴클레오티드 서열과 억제제를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 2A 부위에 의해 분리된다.

[0048] 다른 양태에서, CAR-발현 세포의 생체외 제조용 조성물로서, ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제를 포함하는 조성물이 본원에 개시된다.

[0049] 일 구현예에서, 억제제는 (a) ZBTB32 유전자를 표적화하는 유전자 편집 시스템; (b) ZBTB32의 발현을 억제하는 핵산(예: siRNA, shRNA, 또는 ASO); (c) ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질(예: 우성 음성), 또는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질의 결합 파트너; (d) ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질에 결합하는 항체 분자(예: 단일도메인 항체(sdAb) 또는 나노바디); 또는 (e) (a) 내지 (d)의 임의의 조합이다.

[0050] 일 구현예에서, CAR을 암호화하는 뉴클레오티드 서열과 억제제를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 2A 부위에 의해 분리된다.

[0051] 일 양태에서, 본원에 기재된 하나 이상의 CAR-발현 세포를 포함하는 세포 집단으로서, 본원에 기재된 표현형을 갖거나 마커(예를 들어, 중심 기억 T(T_{CM}) 세포 또는 줄기 기억 T(T_{SCM}) 세포와 관련된 표현형 또는 마커)를 발현하는 세포를 기준 세포 집단보다 더 높은(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10배 더 높은) 비율로 포함하는, 세포 집단이 본원에 제공된다.

[0052] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 하나 이상의 CAR-발현 세포를 포함하는 세포 집단으로서, 집단 내 사이토카인 생성 세포의 비율이 기준 세포 집단의 해당 비율보다 적어도 50%(예를 들어, 적어도 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 99%) 더 높은, 세포 집단이 본원에 제공된다.

[0053] 일 구현예에서, 기준 세포 집단은 세포에서 ZBTB32의 발현 및/또는 생물학적 활성이 감소된 하나 이상의 세포를 포함하지 않는 세포 집단이다.

[0054] 추가 양태에서, 본원에 기재된 하나 이상의 CAR-발현 세포를 포함하는 세포 집단으로서, 세포 집단의 적어도 50%(예를 들어, 적어도 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 99%)가 본원에 기재된 표현형을 갖거나 마커(예를 들어, 중심 기억 T(TCM) 세포 또는 줄기 기억 T(TSCM) 세포와 관련된 표현형 또는 마커)를 발현하는, 세포 집단이 본원에 제공된다.

[0055] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 CRISPR/Cas 시스템, 징크 핑거 뉴클레아제 시스템, TALEN 시스템, 또는 메가뉴클레아제 시스템이다. 일 구현예에서, 유전자

편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 표적 서열에 결합한다. 일 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 초기 엑손 또는 인트론에 있는 표적 서열에 결합한다. 일 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 표적 서열에 결합하고, 표적 서열은 엑손 4의 업스트림, 예를 들어 엑손 1, 엑손 2, 또는 엑손 3에 있다. 일 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 후기 엑손 또는 인트론에 있는 표적 서열에 결합한다. 일 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 끝에서 네 번째 엑손의 다운스트림, 예를 들어 끝에서 세 번째 엑손, 끝에서 두 번째 엑손, 또는 마지막 엑손에 있는 표적 서열에 결합한다. 일 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 스플라이스 접합을 포함하는 표적 서열에 결합한다. 일 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 암호화 영역에 있는 표적 서열에 결합한다. 일 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 비암호화 영역에 있는 표적 서열에 결합한다. 일 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 조절 요소에 있는 표적 서열에 결합한다. 일 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 표적 서열에 혼성화되는 표적화 서열을 포함하는 가이드 RNA(gRNA) 분자를 포함하는 CRISPR/Cas 시스템이다.

[0056] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자를 표적화하는 짧은 간섭 RNA(siRNA) 또는 짧은 헤어핀 RNA(shRNA), 또는 상기 siRNA 또는 shRNA를 암호화하는 핵산을 포함한다. 일 구현예에서, siRNA 또는 shRNA는 ZBTB32 유전자의 mRNA의 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일 구현예에서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자를 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO), 또는 상기 ASO를 암호화하는 핵산을 포함한다. 일 구현예에서, ASO는 ZBTB32 유전자의 mRNA의 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0057] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, ZBTB32 억제제는 단백질을 포함한다. 일 구현예에서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질의 우성 음성 변이체, 또는 상기 우성 음성 변이체를 암호화하는 핵산을 포함한다. 일 구현예에서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질의 우성 음성 결합 파트너, 또는 상기 우성 음성 결합 파트너를 암호화하는 핵산을 포함한다.

[0058] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질에 결합하는 항체 분자, 예를 들어 단일도메인 항체(sdAb) 또는 나노바디, 또는 상기 항체 분자를 암호화하는 핵산을 포함한다.

[0059] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질에 결합하는 단일도메인 항체(sdAb) 또는 나노바디를 암호화하는 핵산을 포함한다.

[0060] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포는 기준 세포에 비해 ZBTB32의 감소된, 예를 들어 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%만큼 감소된 발현을 갖는다. 일 구현예에서, ZBTB32 단백질의 수준이 감소된다. 일 구현예에서, ZBTB32 단백질의 안정성이 감소된다. 일 구현예에서, ZBTB32 mRNA의 수준이 감소된다. 일 구현예에서, ZBTB32 mRNA의 안정성이 감소된다.

[0061] 일 구현예에서, 세포는 감소된 ZBTB32 전사를 갖는다. 일 구현예에서, 세포는 감소된 ZBTB32 번역을 갖는다.

[0062] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, ZBTB32 게놈 유전자좌가 변경(예를 들어, 파괴)된다. 일 구현예에서, ZBTB32 유전자는 결실 또는 삽입, 예를 들어 ZBTB32 게놈 유전자좌에서 오픈 리딩 프레임(ORF) 또는 CLL 수퍼 인핸서를 파괴하는 결실 또는 삽입을 포함한다. 일 구현예에서, ZBTB32 유전자는 후성유전체 변형, 예를 들어 ZBTB32의 발현을 감소시키는 후성유전체 변형을 포함한다.

[0063] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포는 기준 세포에 비해 ZBTB32의 감소된, 예를 들어 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%만큼 감소된 생물학적 활성을 갖는다. 일 구현예에서, ZBTB32의 전사 억제 기능이 감소된다. 일 구현예에서, ZBTB32와 하나 이상의 결합 파트너 간의 상호작용이 감소된다. 일 구현예에서, 하나 이상의 결합 파트너는 판코니 빈혈 보완 그룹 C(FANCC), 티오레독신 상호작용 단백질(TXNIP), 비타민 D3 상향조절 단백질 1 (VDUP1), 징크 핑거 및 BTB 도메인 함유 단백질 16(Zbtb16), 징크 핑거 엘보우 관련 프롤린 도메인 단백질 2(Zpo2), GATA 결합 단백질 3(Gata3), GATA 결합 단백질 2(Gata2), 또는 B-세포 림프종 6(Bcl-6)를 포함한다.

[0064] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포는 강화된 T 세포 매개 항종양 반응을 갖는다.

[0065] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포는 증가된 증식 및/또는 사이토카인 생성을 갖는다.

[0066] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포는 변경된 T 세포 상태, 예를 들어 기능장애 T 세포의 변경된 상태, 예를 들어 감소된 T 세포 고갈을 갖는다.

[0067] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포는 생체내 강화된 고갈 저항성 및 강화된 장기적 면역 보호를 갖는다.

[0068] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포는 MHCII 및/또는 MHCII 트랜스 활성화제 CIITA의 증가된 발현을 갖는다.

[0069] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포는 기준 세포에 비해 더 높은 속도로 생체내에서 증식한다.

[0070] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포는 개선된 면역학적 기억 표현형, 예를 들어 B 세포 기억 표현형을 갖는다.

[0071] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포는 면역 이펙터 세포(예를 들어, 면역 이펙터 세포의 집단)이다.

[0072] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 면역 이펙터 세포는 T 세포, B 세포, 또는 NK 세포이다. 일 구현예에서, 면역 이펙터 세포는 T 세포이다. 일 구현예에서, T 세포는 알파 베타 T 세포(αβ T 세포)이다. 일 구현예에서, T 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 또는 이들의 조합이다. 일 구현예에서, T 세포는 CD8+ T 세포 또는 조절 T 세포(Treg), 예를 들어 종양 침윤, 기능장애 CD8+ T 세포 또는 Treg이다. 일 구현예에서, T 세포는 감마 델타 T 세포(γδ T 세포)이다. 일 구현예에서, 세포는 B 세포이다. 일 구현예에서, 세포는 NK 세포이다.

[0073] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포는 키메라 항원 수용체 T(CART) 세포, 예를 들어 비반응자의 제조된 CART 세포이다.

[0074] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포는 인간 세포이다.

[0075] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포는 Tet2의 감소된 발현 및/또는 감소된 생물학적 활성을 추가로 갖는다.

[0076] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포는 IKZF2의 감소된 발현 및/또는 감소된 생물학적 활성을 추가로 갖는다.

[0077] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, LewisY, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, CD20, 폴레이트 수용체 알파, ERBB2(Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스타제, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-abl, 티로시나제, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 폴레이트 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, GloboH, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGE-A1, 레구마인, HPV E6,E7, MAGE A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-관련 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 텔로머라제, PCTA-1/갈렉틴 8, 멜란A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전좌 중단점, ML-IAP, ERG(TMPRSS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로겐 수용체, 사이클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 텔로머라제 역전사효소, RU1, RU2, 장내 카복실 에스테라제, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, 및 IGLL1로 이루어진 군으로부터 선택되는 종양 항원에 결합한다.

[0078] 일 구현예에서, 종양 항원은 CD19, BCMA, CD20, 또는 CD22이다. 일 구현예에서, 종양 항원 CD19이다. 일 구현예에서, 종양 항원 BCMA이다. 일 구현예에서, 종양 항원 CD20이다. 일 구현예에서, 종양 항원 CD22이다.

[0079] 일 구현예에서, 항원 결합 도메인은 예를 들어 WO2012/079000 또는 WO2014/153270에 기재된 바와 같은 항체 또는 항체 단편이다.

[0080] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 WO2012/079000의 서열번호 12의 아미노산 서열의 1개, 2개, 또는 3개 이상의 변형, 그러나 20개, 10개, 또는 5개 이하의 변형을

갖는 아미노산 서열, 또는 WO2012/079000의 서열번호 12의 아미노산 서열에 대해 95~99% 동일성을 갖는 서열; 또는 WO2012/079000의 서열번호 12의 서열을 포함한다.

[0081] 일 구현예에서, 항원 결합 도메인은 힌지 영역에 의해 막관통 도메인에 연결되고, 상기 힌지 영역은 WO2012/079000의 서열번호 2 또는 서열번호 6, 또는 이와 95~99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0082] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 1차 신호전달 도메인 및/또는 공동자극 신호전달 도메인을 포함하고, 1차 신호전달 도메인은 CD3 제타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, 통상적인 FcR 감마(FCER1G), FcR 베타(Fc Epsilon R1b), CD79a, CD79b, Fc 감마 RIIa, DAP10, 또는 DAP12로부터 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 1차 신호전달 도메인은 WO2012/079000의 서열번호 18 또는 서열번호 20의 아미노산 서열의 1개, 2개, 또는 3개 이상의 변형, 그러나 20개, 10개, 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 WO2012/079000의 서열번호 18 또는 서열번호 20의 아미노산 서열에 대해 95~99% 동일성을 갖는 서열; 또는 WO2012/079000의 서열번호 18 또는 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함한다.

[0083] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 신호전달 도메인, 또는 1차 신호전달 도메인과 공동자극 신호전달 도메인을 포함하고, 공동자극 신호전달 도메인은 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능 관련 항원-1(LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, 및 NKG2D로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 공동자극 신호전달 도메인은 WO2012/079000의 서열번호 14 또는 서열번호 16의 아미노산 서열의 1개, 2개, 또는 3개 이상의 변형, 그러나 20개, 10개, 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 WO2012/079000의 서열번호 14 또는 서열번호 16의 아미노산 서열에 대해 95~99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 공동자극 신호전달 도메인은 WO2012/079000의 서열번호 14 또는 서열번호 16의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 세포내 도메인은 WO2012/079000의 서열번호 14 또는 서열번호 16의 서열, 및 WO2012/079000의 서열번호 18 또는 서열번호 20의 서열을 포함하며, 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 서열은 동일한 프레임에서 단일 폴리펩티드 쇄로서 발현된다.

[0084] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, CAR은 WO2012/079000의 서열번호 2의 서열을 포함하는 리더 서열을 추가로 포함한다.

[0085] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 암은 혈액암이다. 일 구현예에서, 암은 림프종, 골수종, 또는 백혈병이다. 일 구현예에서, 암은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프구성 백혈병(ALL), B-세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL), T-세포 급성 림프구성 백혈병(T-ALL), 만성 골수성 백혈병(CML), B 세포 전림프구성 백혈병, 모세포성 형질세포양 수지상세포 신생물, 버킷 림프종, 확산성 거대 B 세포 림프종, 소포림프종, 털세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-소포림프종, 악성 림프증식성 병태, MALT 림프종, 맨틀세포 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성증후군, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상세포 신생물, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 또는 전백혈병이다.

[0086] 일 구현예에서, 암은 B 세포 악성종양, 예를 들어 B 세포 림프종 또는 백혈병이다.

[0087] 일 구현예에서, 암은 림프종, 예를 들어 비호지킨 림프종, 확산성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 예를 들어 활성화된 B-세포(ABC) DLBCL, 또는 배중심 B-세포(GCB) DLBCL이다. 일 구현예에서, 암은 골수종, 예를 들어 다발성 골수종(MM)이다. 일 구현예에서, 암은 백혈병, 예를 들어 급성 림프구성 백혈병(ALL) 또는 만성 림프구성 백혈병(CLL)이다.

[0088] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 암은 고형 종양이다. 일 구현예에서, 고형 종양은 면역 세포 침윤과 관련된다. 일 구현예에서, 암은 결장암, 직장암, 신장세포 암종, 간암, 폐의 비소세포 암종, 소장암, 식도암, 흑색종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 악성 흑색

종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문암, 위암, 고환암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 소아기의 고형 종양, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신우 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척추종양, 뇌간신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피암, 편평세포암, T-세포 림프종, 환경 유발 암, 또는 이의 전이성 병변이다.

[0089] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 암은 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 측정시 더 높은 수준의 ZBTB32를 발현한다.

[0090] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법 또는 용도는 대상체에게 제2 치료제 또는 치료방식, 예를 들어 본원에 기재된 암 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0091] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법 또는 용도는 대상체에게 ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0092] **ZBTB32 억제제의 사용과 관련된 방법**

[0093] 일 양태에서, 본 발명은 대상체의 암을 치료하는 방법으로서,

[0094] 대상체에게 유효량의 ZBTB32 억제제 및 제2 치료제 또는 치료방식을 투여하는 단계를 포함함으로써, 대상체의 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0095] 일 구현예에서, ZBTB32 억제제는 제2 치료제 또는 치료방식의 투여 이전, 투여와 동시, 또는 투여 이후에 투여된다. 일 구현예에서, ZBTB32 억제제는 소분자를 포함한다.

[0096] 일 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (1) ZBTB32 유전자 또는 이의 하나 이상의 구성요소를 표적화하는 유전자 편집 시스템; (2) 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 구성요소를 암호화하는 핵산; 또는 (3) (1)과 (2)의 조합을 포함한다.

[0097] 관련 양태에서, 대상체의 암을 치료하는 데 사용하기 위한 ZBTB32 억제제로서, 제2 치료제 또는 치료방식과 조합하여 사용되는 ZBTB32 억제제가 본원에 제공된다.

[0098] 일 구현예에서, ZBTB32 억제제는 제2 치료제 또는 치료방식의 투여 이전, 투여와 동시, 또는 투여 이후에 투여된다. 일 구현예에서, ZBTB32 억제제는 소분자를 포함한다.

[0099] 일 구현예에서, ZBTB32 억제제는 (1) ZBTB32 유전자 또는 이의 하나 이상의 구성요소를 표적화하는 유전자 편집 시스템; (2) 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 구성요소를 암호화하는 핵산; 또는 (3) (1)과 (2)의 조합을 포함한다.

[0100] 일 양태에서, 치료제 또는 치료방식의 효능을 증가시키는 방법으로서, 대상체에게 ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제의 유효량을 투여하는 단계를 포함함으로써, 치료제 또는 치료방식의 효능을 증가시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0101] 일 구현예에서, 대상체는 암, 예를 들어 본원에 기재된 암을 갖는다.

[0102] 일 구현예에서, 치료제 또는 치료방식은 면역요법 또는 세포 요법, 예를 들어 본원에 기재된 면역요법 또는 세포 요법을 포함한다.

[0103] 관련 양태에서, 대상체에서 치료제 또는 치료방식의 효능을 증가시키는 데 사용하기 위한 ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제가 본원에 제공된다.

[0104] 일 구현예에서, 대상체는 암, 예를 들어 본원에 기재된 암을 갖는다.

[0105] 일 구현예에서, 치료제 또는 치료방식은 면역요법 또는 세포 요법, 예를 들어 본원에 기재된 면역요법 또는 세포 요법을 포함한다.

[0106] 일 양태에서, 대상체의 면역 반응을 증가시키는 방법으로서, 대상체에게 ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제의 유효량을 투여하는 단계를 포함함으로써, 대상체의 면역 반응을 증가시키는 방법이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 대상체는 암, 예를 들어 본원에 기재된 암을 갖는다. 일 구현예에서, 치료제 또는 치료방식은 면역요법 또는 세포 요법, 예를 들어 본원에 기재된 면역요법 또는 세포 요법을 포함한다.

[0107] 관련 양태에서, 본 발명은 대상체의 면역 반응을 증가시키는 데 사용하기 위한 ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원

에 기재된 ZBTB32 억제제를 제공한다. 일 구현예에서, 대상체는 암, 예를 들어 본원에 기재된 암을 갖는다. 일 구현예에서, 치료제 또는 치료방식은 면역요법 또는 세포 요법, 예를 들어 본원에 기재된 면역요법 또는 세포 요법을 포함한다.

[0108] 또 다른 양태에서, ZBTB32의 발현 및/또는 생물학적 활성을 억제하는 방법으로서, 세포(예를 들어, 면역 세포)를 ZBTB32 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 ZBTB32 억제제와 접촉시키는 단계; 및 임의로 세포를 제2 치료제 또는 치료방식과 추가로 접촉시키는 단계를 포함함으로써, 세포를 치료하는, 방법이 본원에 제공된다.

[0109] 일 구현예에서, ZBTB32 억제제는 시험관내, 생체외, 또는 생체내에서 세포와 접촉된다.

[0110] 일 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 ZBTB32 유전자를 표적화하는 유전자 편집 시스템을 제공한다.

[0111] 일 구현예에서, 시스템은 CRISPR/Cas 유전자 편집 시스템, 징크 핑거 뉴클레아제 시스템, TALEN 시스템, 또는 메가뉴클레아제 시스템을 포함한다.

[0112] 일 구현예에서, 시스템은 CRISPR/Cas 유전자 편집 시스템을 포함한다.

[0113] 일 구현예에서, 시스템은 ZBTB32 유전자의 서열에 특이적인 표적화 서열을 포함하는 gRNA 분자, 및 Cas9 단백질; ZBTB32 유전자의 서열에 특이적인 표적화 서열을 포함하는 gRNA 분자, 및 Cas9 단백질을 암호화하는 핵산; ZBTB32 유전자의 서열에 특이적인 표적화 서열을 포함하는 gRNA 분자를 암호화하는 핵산, 및 Cas9 단백질; 또는 ZBTB32 유전자의 서열에 특이적인 표적화 서열을 포함하는 gRNA 분자를 암호화하는 핵산, 및 Cas9 단백질을 암호화하는 핵산을 포함한다.

[0114] 일 구현예에서, 시스템은 주형 DNA를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 주형 DNA는 CAR, 예를 들어 본원에 기재된 CAR을 암호화하는 핵산 서열을 포함한다.

[0115] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 CRISPR/Cas 시스템, 징크 핑거 뉴클레아제 시스템, TALEN 시스템, 또는 메가뉴클레아제 시스템이다. 일 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 표적 서열에 결합한다. 일 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 초기 엑손 또는 인트론에 있는 표적 서열에 결합한다. 일 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 표적 서열에 결합하고, 표적 서열은 엑손 4의 업스트림, 예를 들어 엑손 1, 엑손 2, 또는 엑손 3에 있다. 일 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 후기 엑손 또는 인트론에 있는 표적 서열에 결합한다. 일 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 끝에서 네 번째 엑손의 다운스트림, 예를 들어 끝에서 세 번째 엑손, 끝에서 두 번째 엑손, 또는 마지막 엑손에 있는 표적 서열에 결합한다. 일 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 스플라이스 접합을 포함하는 표적 서열에 결합한다. 일 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 암호화 영역에 있는 표적 서열에 결합한다. 일 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 비암호화 영역에 있는 표적 서열에 결합한다. 일 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 조절 요소에 있는 표적 서열에 결합한다. 일 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 표적 서열에 혼성화되는 표적화 서열을 포함하는 가이드 RNA(gRNA) 분자를 포함하는 CRISPR/Cas 시스템이다.

[0116] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자를 표적화하는 짧은 간섭 RNA(siRNA) 또는 짧은 헤어핀 RNA(shRNA), 또는 상기 siRNA 또는 shRNA를 암호화하는 핵산을 포함한다. 일 구현예에서, siRNA 또는 shRNA는 ZBTB32 유전자의 mRNA의 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일 구현예에서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자를 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO), 또는 상기 ASO를 암호화하는 핵산을 포함한다. 일 구현예에서, ASO는 ZBTB32 유전자의 mRNA의 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0117] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, ZBTB32 억제제는 단백질을 포함한다. 일 구현예에서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질의 우성 음성 변이체, 또는 상기 우성 음성 변이체를 암호화하는 핵산을 포함한다. 일 구현예에서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질의 우성 음성 결합 파트너, 또는 상기 우성 음성 결합 파트너를 암호화하는 핵산을 포함한다.

[0118] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단백질에 결합하는 항체 분자, 예를 들어 단일도메인 항체(sdAb) 또는 나노바디, 또는 상기 항체 분자를 암호화하는 핵산을 포함한다.

[0119] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, ZBTB32 억제제는 ZBTB32 유전자에 의해 암호화된 단

백질에 결합하는 단일도메인 항체(sdAb) 또는 나노바디를 암호화하는 핵산을 포함한다.

[0120] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포는 기준 세포에 비해 ZBTB32의 감소된, 예를 들어 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%만큼 감소된 발현을 갖는다. 일 구현예에서, ZBTB32 단백질의 수준이 감소된다. 일 구현예에서, ZBTB32 단백질의 안정성이 감소된다. 일 구현예에서, ZBTB32 mRNA의 수준이 감소된다. 일 구현예에서, ZBTB32 mRNA의 안정성이 감소된다.

[0121] 일 구현예에서, 세포는 감소된 ZBTB32 전사를 갖는다. 일 구현예에서, 세포는 감소된 ZBTB32 번역을 갖는다.

[0122] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, ZBTB32 게놈 유전자좌가 변경(예를 들어, 파괴)된다. 일 구현예에서, ZBTB32 유전자는 결실 또는 삽입, 예를 들어 ZBTB32 게놈 유전자좌에서 오픈 리딩 프레임(ORF) 또는 CLL 수퍼 인핸서를 파괴하는 결실 또는 삽입을 포함한다. 일 구현예에서, ZBTB32 유전자는 후성유전체 변형, 예를 들어 ZBTB32의 발현을 감소시키는 후성유전체 변형을 포함한다.

[0123] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포는 기준 세포에 비해 ZBTB32의 감소된, 예를 들어 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%만큼 감소된 생물학적 활성을 갖는다. 일 구현예에서, ZBTB32의 전사 억제 기능이 감소된다. 일 구현예에서, ZBTB32와 하나 이상의 결합 파트너 간의 상호작용이 감소된다. 일 구현예에서, 하나 이상의 결합 파트너는 판코니 빈혈 보완 그룹 C(FANCC), 티오레독신 상호작용 단백질(TXNIP), 비타민 D3 상향조절 단백질 1 (VDUP1), 징크 핑거 및 BTB 도메인 함유 단백질 16(Zbtb16), 징크 핑거 엘보우 관련 프롤린 도메인 단백질 2(Zpo2), GATA 결합 단백질 3(Gata3), GATA 결합 단백질 2(Gata2), 또는 B-세포 림프종 6(Bcl-6)를 포함한다.

[0124] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포는 강화된 T 세포 매개 항종양 반응을 갖는다.

[0125] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포는 증가된 증식 및/또는 사이토카인 생성을 갖는다.

[0126] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포는 변경된 T 세포 상태, 예를 들어 기능장애 T 세포의 변경된 상태, 예를 들어 감소된 T 세포 고갈을 갖는다.

[0127] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포는 생체내 강화된 고갈 저항성 및 강화된 장기적 면역 보호를 갖는다.

[0128] 본원에 개시된 임의의 CAR-발현 세포, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, 세포는 MHCII 및/또는 MHCII 트랜스활성화제 CIITA의 증가된 발현을 갖는다.

[0129] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 억제제는 생체내 더 높은 세포 증식률을 야기한다.

[0130] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 억제제는 면역학적 기억 표현형, 예를 들어 B 세포 기억 표현형을 개선한다.

[0131] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 암은 혈액암이다. 일 구현예에서, 암은 림프종, 골수종, 또는 백혈병이다. 일 구현예에서, 암은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프구성 백혈병(ALL), B-세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL), T-세포 급성 림프구성 백혈병(T-ALL), 만성 골수성 백혈병(CML), B 세포 전림프구성 백혈병, 모세포성 형질세포양 수지상세포 신생물, 버킷 림프종, 확산성 거대 B 세포 림프종, 소포림프종, 털세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-소포림프종, 악성 림프증식성 병태, MALT 림프종, 맨틀세포 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상세포 신생물, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 또는 전백혈병이다.

[0132] 일 구현예에서, 암은 B 세포 악성종양, 예를 들어 B 세포 림프종 또는 백혈병이다.

[0133] 일 구현예에서, 암은 림프종, 예를 들어 비호지킨 림프종, 확산성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 예를 들어 활성화된 B-세포(ABC) DLBCL, 또는 배중심 B-세포(GCB) DLBCL이다. 일 구현예에서, 암은 골수종, 예를 들어 다발성 골수종(MM)이다. 일 구현예에서, 암은 백혈병, 예를 들어 급성 림프구성 백혈병(ALL) 또는 만성 림프구성 백혈병(CLL)이다.

[0134] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 암은 고형 종양이다. 일 구현예에서, 고형 종양은 면역 세포 침윤과 관련된다. 일 구현예에서, 암은 결장암, 직장암, 신장세포 암종, 간암, 폐의 비소세포 암종, 소

장암, 식도암, 흑색종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문암, 위암, 고환암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 소아기의 고형 종양, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신우 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척추종양, 뇌간신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피암, 편평세포암, T-세포 림프종, 환경 유발암, 또는 이의 전이성 병변이다.

[0135] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 암은 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 측정시 더 높은 수준의 ZBTB32를 발현한다.

[0136] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 대상체는 증가된 면역 반응을 필요로 한다.

[0137] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법 또는 용도는 증가된 면역 반응을 필요로 하는 대상체를 식별하는 것을 추가로 포함한다.

[0138] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법 또는 용도는 세포에서 ZBTB32의 발현 및/또는 생물학적 활성을 측정하는 것을 추가로 포함한다.

[0139] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법 또는 용도는 불량한 CART 요법 반응과 관련된 표지를 측정하는 것을 추가로 포함한다.

[0140] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 제2 치료제 또는 치료방식은 면역요법을 포함한다.

[0141] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 제2 치료제 또는 치료방식은 면역 체크포인트 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 면역 체크포인트 억제제를 포함한다. 일 구현예에서, 제2 치료제 또는 치료방식은 PD-1 억제제, TIM-3 억제제, LAG-3 억제제, CTLA-4 억제제, TIGIT 억제제, GITR 작용제, PD-L1 억제제, 사이토카인, 키메라 항원 수용체, 에스트로겐 수용체 길항제, CDK4/6 억제제, CXCR2 억제제, CSF-1/1R 결합제, A2Ar 길항제, IDO 억제제, STING 작용제, Galectin 억제제, MEK 억제제, c-MET 억제제, TGF-b 억제제, IL-1b 억제제, 또는 MDM2 억제제를 포함한다.

[0142] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 제2 치료제 또는 치료방식은 세포 요법, 예를 들어 T 세포 요법, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포 요법을 포함한다.

[0143] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 제2 치료제 또는 치료방식은 표적 요법을 포함한다.

[0144] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 제2 치료제 또는 치료방식은 화학요법을 포함한다.

[0145] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 제2 치료제 또는 치료방식은 방사선 요법을 포함한다.

[0146] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 제2 치료제 또는 치료방식은 수술을 포함한다.

[0147] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 제2 치료제 또는 치료방식은 호르몬 요법을 포함한다.

[0148] 본원에 개시된 임의의 방법 또는 용도의 일부 구현예에서, 제2 치료제 또는 치료방식은 혈관신생 억제제를 포함한다.

[0149] 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료가 아래에 기술되어 있다. 본원에 언급된 모든 공개문헌, 특허 출원, 특허, 및 기타 참고문헌(예를 들어, 서열 데이터베이스 참조 번호)은 그 전문이 참조로 포함된다. 예를 들어, 본 명세서(예를 들어, 본 명세서의 임의의 표)에서 언급된 모든 GenBank, Unigene, 및 Entrez 서열은 참조로 포함된다. 달리 명시되지 않는 한, 본원의 임의의 표를 포함하여 본원에 명시된 서열 수탁번호는 2020년 6월 11일 현재 데이터베이스 항목을 참조한다. 하나의 유전자 또는 단백질이 복수의 서열 수탁번호를 참조하는 경우, 모든 서열 변이체가 포함된다.

[0150] 또한, 재료, 방법 및 실시예는 단지 예시적인 것이며, 제한하려는 것은 아니다. 표제, 하위표제, 또는 번호나 문자로 된 요소, 예컨대 (a), (b), (i) 등은 단순히 이해의 편의를 위해 표시된 것이다. 본 문서에서 표제 또는 번호나 문자로 된 요소를 사용한다고 해서 단계 또는 요소가 알파벳 순서로 수행되어야 한다거나 단계 또는 요소가 반드시 서로 개별적이어야 하는 것은 아니다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 장점은 상세한 설명과 도면

및 청구범위로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0151] 본 특허 또는 특허 출원 파일은 컬러로 작성된 적어도 하나의 도면을 포함한다. 컬러 도면(들)을 포함하는 본 특허 또는 특허 출원 공개의 사본은 요청 및 필요한 수수료의 납부시에 관청에 의해 제공될 것이다.

도 1은 암 세포주 백과사전 데이터베이스의 900개가 넘는 암 세포주에서의 ZBTB32 유전자 발현을 보여준다. 선은 백만개당 전사체 수(TPM) 10을 나타낸다.

도 2a 내지 **도 2c**는 ZBTB32 편집 및 CAR19 발현을 보여준다. **도 2a**는 10일차의 GFP 및 CAR19 표면 발현에 대한 유세포 분석을 보여준다. PE-접합 항-CD19 CAR 이디오타입 항체를 사용하여 세포 표면 CAR19를 염색하였다. **도 2b**는 T7E1에 의한 ZBTB32 gRNA6 및 gRNA7 편집 DNA의 효율적 절단을 보여주는 겔 이미지이다. **도 2c**는 ZBTB32 gRNA6 및 gRNA 7의 편집 효율을 확인하는 NGS 결과를 보여준다. "x"는 뉴클레오티드 삽입을 나타낸다.

도 3a 내지 **도 3c**는 ZBTB32KO CART 세포의 항원 의존적 증식 및 사이토카인 발현을 보여준다. **도 3a**는 시험관내 wt 및 ZBTB32KO CART 세포의 항원 의존적 증식을 보여주는 GFP+ 세포 %의 유세포 분석을 제공한다. **도 3b**는 시험관내 TMD8-Luc 세포의 wt 및 ZBTB32KO CART 세포 매개 사멸을 보여주는 발광 분석을 나타낸다. **도 3c**는 시험관내에서 TMD8-Luc 세포와 공동 배양시 wt CART 세포보다 ZBTB32 KO CART 세포에 의한 사이토카인 생성 수준이 더 높은 염증촉진성 사이토카인의 발현을 보여준다.

도 4a 및 **도 4b**는 ZBTB32 KO CART 세포 또는 wt CART 세포로 처치된 마우스에 대한 종양 동역학을 보여준다. **도 4a**는 평균 종양 동역학을 보여주고, **도 4b**는 시간 경과에 따른 모든 마우스 그룹에 대한 개별 종양 동역학을 보여준다. 10일차(점선으로 표시)에 마우스당 $1x10^6$개 CAR+ 세포의 용량으로 GFP wt(비-CAR), wt 및 ZBTB32 KO CART 세포를 주사하였다.

도 5a 및 **도 5b**는 ZBTB32 KO CART 세포 또는 wt CART 세포로 처치된 마우스에 대한 종양 동역학을 보여준다. **도 5a**는 평균 종양 동역학을 보여주고, **도 5b**는 시간 경과에 따른 모든 마우스 그룹에 대한 개별 종양 동역학을 보여준다. 9일차(점선으로 표시)에 마우스당 $2x10^6$개 CAR+ 세포의 용량으로 wt 및 ZBTB32 KO CART 세포를 주사하였다. PBS 처치된 종양은 25일째에 순응성을 벗어나 성장한다.

도 6a 및 **도 6b**는 ZBTB32 KO CART 세포 또는 wt CART 세포로 처치된 TMD8-Luc 종양의 생체발광을 보여준다. **도 6a**는 시간 경과에 따른 TMD8-Luc 종양의 생체발광(p/s)을 보여준다. 9일차에 마우스당 $2x10^6$개 CAR+ 세포의 용량으로 wt 및 ZBTB32 KO CART 세포를 주사하였다. 단색 막대는 각 시점에서 각 그룹에 대한 생체발광 중앙값을 나타낸다. **도 6b**는 PBS, ZBTB32 KO CART 세포 및 wt CART 세포로 처치된 마우스의 종양 이식 후 21일차에 캡처된 이미지를 보여준다.

도 7a 내지 **도 7d**는 비히클(PBS) ZBTB32 KO CART 세포 또는 wt CART 세포로 처치된 마우스의 종양 부피 및 종양 부담을 보여준다. **도 7a**는 각 그룹의 종양 부피를 평균 ± SEM으로 보여주고, **도 7b**는 개별 마우스의 종양 부피를 보여주고, **도 7c**는 각 그룹의 생체발광(p/s) 중앙값을 보여주고, **도 7d**는 시간 경과에 따른 개별 마우스의 생체발광(p/s)을 보여준다. 9일차(점선으로 표시)에 마우스당 $0.4x10^6$개 CAR+ 세포의 용량으로 wt 및 ZBTB32 KO CART 세포를 주사하였다. PBS 처치된 종양은 23일째에 순응성을 벗어나 성장한다. 패널 D의 화살촉 표시는 wt CART로 처치된 마우스에서 재발된 종양을 나타낸다. 패널 D의 별표는 안정적인 생체발광 신호를 나타내지만 종양이 없는, ZBTB32 KO CART로 처치된 한 마리의 마우스를 나타낸다.

도 8a 내지 **도 8d**는 wt CART 세포 및 ZBTB32KO CART 세포에서 T 세포 전사 인자의 발현을 나타낸다. **도 8a** 및 **도 8b**는 혈액 샘플의 총 CART 및 CD8 CART 세포 중의 TCF7 수준에 대한 유세포 분석을 보여준다. **도 8c** 및 **도 8d**는 혈액 샘플의 총 CART 및 CD8 CART 세포 중의 Eomes 수준을 보여준다. 10일차에 마우스당 $1x10^6$개 CAR+ 세포의 용량으로 WT, ZBTB32KO gRNA6 및 ZBTB32KO gRNA7 CART 세포를 주사하였다. CART 주사 4주 및 5주 후에 혈액 샘플을 채취하였다. 단색 막대는 각 시점에서 각 그룹에 대한 중앙값을 나타낸다. *: $P<0.05$, ***: $P<0.001$, ****: $P<0.0001$ (일원 분산분석).

도 9a 내지 **도 9c**는 혈액 ul당 총 CART 세포(**도 9a**), CD4+ CART 세포(**도 9b**), 및 CD8+ CART 세포(**도 9c**) 수에 대한 유세포 분석을 보여준다. 10일차에 마우스당 $1x10^6$개 CAR+ 세포의 용량으로 WT, ZBTB32KO gRNA6 및 ZBTB32KO gRNA7 CART 세포를 주사하였다. CART 주사 2주 및 3주 후에 혈액 샘플을 채취하였다. 단색 막대는 각

시점에서 각 그룹에 대한 중앙값을 나타낸다.

도 10a 내지 **도 10f**는 사이토카인의 유세포 분석을 보여준다. **도 10a** 및 **도 10d**는 혈액의 ul당 IL2 양성 CD4 및 CD8 CART 세포 수를 보여준다. **도 10b** 및 **도 10e**는 혈액의 ul당 IFNg 양성 CD4 및 CD8 CART 세포 수를 보여준다. **도 10c** 및 **도 10f**는 혈액의 ul당 TNFa 양성 CD4 및 CD8 CART 세포 수를 보여준다. 10일차에 마우스당 $1x10^6$개 CAR+ 세포의 용량으로 WT, ZBTB32KO gRNA6 및 ZBTB32KO gRNA7 CART 세포를 주사하였다. CART 주사 3주 및 5주 후에 혈액 샘플을 채취하였다. 단색 막대는 각 시점에서 각 그룹에 대한 중앙값을 나타낸다.

도 11a 내지 **도 11d**는 혈액 샘플의 CART 세포 중의 세포 표면 PD1(**도 11a** 및 **도 11b**) 및 TIM3(**도 11c** 및 **도 11d**) 수준에 대한 유세포 분석을 보여준다. 10일차에 마우스당 $1x10^6$개 CAR+ 세포의 용량으로 WT, ZBTB32KO gRNA6 및 ZBTB32KO gRNA7 CART 세포를 주사하였다. CART 주사 3주 후에 혈액 샘플을 채취하였다. 단색 막대는 각 그룹에 대한 중앙값 수준을 나타낸다. **: P<0.01, ***: P<0.001, ****: P<0.0001 (일원 분산분석). MFI: 형광 강도 중앙값

도 12a 내지 **도 12c**는 종양이 없는 마우스의 비장 중의 CART 세포 수를 나타낸다. 10일차에 마우스당 $1x10^6$개 CAR+ 세포의 용량으로 WT, ZBTB32KO gRNA6 및 ZBTB32KO gRNA7 CART 세포를 주사하였다. 53일차에, 14~15마리의 종양이 없는 마우스의 비장에서 CART 세포를 단리하였다. 같은 그룹에 있는 4~5개의 비장을 모아 비장당 총 CART 세포 수를 계산하였다. **도 12a**는 총 CART 세포 수를 보여준다. **도 12b**는 총 CD4+ CART 세포 수를 보여준다. **도 12c**는 총 CD8+ CART 세포 수를 보여준다. 데이터는 평균 ± SEM으로 표시된다.

도 13a 내지 **도 13c**는 혈액 샘플의 CART 세포 중의 TCF7(**도 13a**), Eomes(**도 13b**), 및 TOX(**도 13c**) 수준에 대한 유세포 분석을 나타낸다. 9일차에 마우스당 $0.4x10^6$개 CAR+ 세포의 용량으로 WT 및 ZBTB32KO gRNA6 CART 세포를 주사하였다. CART 주사 20일 후에 혈액 샘플을 채취하였다. *: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001 (t-검정). MFI: 형광 강도 중앙값 단색 막대는 각 그룹에 대한 중앙값을 나타낸다.

도 14a 내지 **도 14f**는 세포 표면 PD1, TIM3, 및 LAG3의 유세포 분석을 보여준다. **도 14a** 및 **도 14d**는 혈액 샘플의 CART 세포 중의 PD1 수준을 보여준다. **도 14b** 및 **도 14e**는 혈액 샘플의 CART 세포 중의 TIM3 수준을 보여준다. **도 14c** 및 **도 14f**는 혈액 샘플의 CART 세포 중의 LAG3 수준을 보여준다. 9일차에 마우스당 $0.4x10^6$개 CAR+ 세포의 용량으로 WT 및 ZBTB32KO gRNA6 CART 세포를 주사하였다. CART 주사 20일 후에 혈액 샘플을 채취하였다. *: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001, ****: P<0.0001 (t-검정). MFI: 형광 강도 중앙값 단색 막대는 각 그룹에 대한 중앙값을 나타낸다.

도 15a 내지 **도 15c**는 대조군 및 ZBTB32 KO TMD8 세포에 대한 세포 성장을 보여준다. **도 15a**는 대조군 TMD8 세포(gRNA NT) 및 ZBTB32 KO TMD8 세포의 시험관내 증식을 보여준다. **도 15b** 및 **도 15c**는 대조군 TMD8 세포(gRNA NT) 및 ZBTB32 KO TMD8 세포의 생체내 종양 성장을 보여준다. 시간 경과에 따른 마우스의 각 코호트에 대한 개별(도 15b) 및 평균(도 15c) 종양 성장 동역학이 제시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0152] 본원의 개시내용은 적어도 부분적으로 면역 세포 및 암세포에 대한 ZBTB32 억제 효과의 발견에 기초한다. 이론에 구애됨이 없이, 일부 구현예에서 ZBTB32의 억제는 T 세포 매개 항종양 반응을 강화할 수 있는 것으로 여겨진다. 특정 구현예에서, ZBTB32의 억제는 생체내 CART 세포 활성, 예를 들어 세포 증식, 사이토카인 생성, 지속성, 고갈 저항성, 및 항종양 활성을 강화한다. 다른 구현예에서, ZBTB32의 억제는 시험관내 및 생체내에서 암세포 성장을 감소시킨다.

[0153] 따라서, 본원의 개시내용은 ZBTB32 억제제를 사용하여, CAR-발현 세포의 치료 효능을 증가시키는 방법, 및 CAR-발현 세포를 제조하는 방법을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 관련된 CAR-발현 세포, 요법, 핵산, 벡터, 및 조성물이 또한 개시된다. 또한, 본원의 개시내용은 ZBTB32 억제제를 사용하여, 암을 치료하는 방법, 다른 치료제 또는 치료방식의 효능을 증가시키는 방법, 및 면역 반응을 증가시키는 방법을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0154] **정의**

[0155] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0156] 단수 명사는 하나 이상(예를 들어, 적어도 하나)의 해당 대상물을 나타낸다. 예를 들어, "요소"는 하나 이상의

요소를 의미한다.

[0157] 측정가능한 값, 예컨대 양, 기간 등을 지칭할 때, 용어 "약"은, 명시된 값으로부터 ±20%, 또는 일부 경우에 ±10%, 또는 일부 경우에 ±5%, 또는 일부 경우에 ±1%, 또는 일부 경우에 ±0.1%의 편차를 포괄하는 의미이며, 이러한 편차는 개시된 방법의 수행에 적절하다.

[0158] 용어 "키메라 항원 수용체" 또는 대안적으로 "CAR"은 적어도 세포외 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 하기 정의된 바와 같은 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포질 신호전달 도메인(본원에서 "세포내 신호전달 도메인"으로도 지칭됨)을 포함하는 재조합 폴리펩티드 구성체를 지칭한다. 일부 구현예에서, CAR 폴리펩티드 구성체 내의 도메인들은 동일한 폴리펩티드 쇄에 존재하며, 예를 들어 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR 폴리펩티드 구성체 내의 도메인들은 서로 인접하지 않고, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 RCAR에 제공된 바와 같이, 예를 들어 상이한 폴리펩티드 쇄에 존재한다. 일부 구현예에서, 용어 "CAR"과 "CAR 분자"는 상호교환적으로 사용된다.

[0159] 일부 구현예에서, 세포질 신호전달 도메인은 1차 신호전달 도메인(예를 들어, CD3-제타의 1차 신호전달 도메인)을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포질 신호전달 도메인은 하기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 공동자극 분자로부터 유래된 하나 이상의 기능적 신호전달 도메인을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 공동자극 분자는 41BB(즉, CD137), CD27, ICOS, 및/또는 CD28로부터 선택된다. 일부 구현예에서, CAR 분자는 세포외 항원 인식 도메인, 막관통 도메인, 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR 분자는 세포외 항원 인식 도메인, 막관통 도메인, 및 공동자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR 분자는 세포외 항원 인식 도메인, 막관통 도메인, 및 하나 이상의 공동자극 분자로부터 유래된 2개의 기능적 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR 분자는 세포외 항원 인식 도메인, 막관통 도메인, 및 하나 이상의 공동자극 분자로부터 유래된 적어도 2개의 기능적 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR 분자는 CAR 융합 단백질의 아미노 말단(N-말단)에 선택적 리더 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR 분자는 세포외 항원 인식 도메인의 N-말단에 리더 서열을 추가로 포함하고, 리더 서열은 임의로 세포 프로세싱 및 CAR 분자의 세포막으로의 국재화 중에 항원 인식 도메인(예를 들어, scFv)으로부터 절단된다.

[0160] 특정 종양 마커 X(X는 본원에 기재된 바와 같은 종양 마커일 수 있음)를 표적화하는 항원 결합 도메인(예를 들어, scFv, 단일도메인 항체, 또는 TCR(예를 들어, TCR 알파 결합 도메인 또는 TCR 베타 결합 도메인))을 포함하는 CAR 분자는 XCAR로도 지칭된다. 예를 들어, CD19를 표적화하는 항원 결합 도메인을 포함하는 CAR 분자는 CD19CAR로 지칭된다. CAR 분자는 임의의 세포, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)에서 발현될 수 있다.

[0161] 용어 "신호전달 도메인"은 제2 메신저를 생성하거나 또는 이러한 메신저에 반응하여 이펙터로서 기능함으로써 규정된 신호전달 경로를 통해 세포 활성을 조절하도록 세포 내에서 정보를 전달함으로써 작용하는 단백질의 기능적 부분을 지칭한다.

[0162] 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 항원과 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자로부터 유래된 단백질, 또는 폴리펩티드 서열을 지칭한다. 항체는 다클론 또는 단일클론, 다중 또는 단일 쇄, 또는 온전한 면역글로불린일 수 있고, 천연 공급원으로부터 또는 재조합 공급원으로부터 유래될 수 있다. 항체는 면역글로불린 분자의 사량체일 수 있다.

[0163] 용어 "항체 단편"은 온전한 항체 또는 이의 재조합 변이체의 적어도 하나의 부분을 지칭하며, 예를 들어 항원과 같은 표적에 대한 항체 단편의 인식 및 특이적 결합을 부여하기에 충분한 온전한 항체의 항원 결합 도메인, 예를 들어 항원 결정 가변 영역을 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')2 및 Fv 단편, scFv 항체 단편, 선형 항체, 단일도메인 항체, 예컨대 sdAb(VL 또는 VH), 낙타과 VHH 도메인, 및 항체 단편으로부터 형성되는 다중특이적 분자, 예컨대 힌지 영역에서 이황화 가교에 의해 연결된 2개 이상의, 예를 들어 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편, 또는 2개 이상의, 예를 들어 2개의 단리된 CDR 또는 연결된 항체의 다른 에피토프 결합 단편을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 항체 단편은 또한 단일도메인 항체, 맥시바디, 미니바디, 나노바디, 인트라바디, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, v-NAR, 및 비스-scFv로 통합될 수 있다(예를 들어, 문헌 [Hollinger and Hudson, Nature Biotechnology 23:1126-1136, 2005] 참조). 항체 단편은 또한 피브로넥틴 III형(Fn3)과 같

은 폴리펩티드를 기반으로 한 스캐폴드에 그래프트될 수 있다(피브로넥틴 폴리펩티드 미니바디를 기술한 미국 특허 6,703,199호 참조).

[0164] 용어 "scFv"는 경쇄의 가변 영역을 포함하는 적어도 하나의 항체 단편 및 중쇄의 가변 영역을 포함하는 적어도 하나의 항체 단편을 포함하는 융합 단백질을 지칭하며, 여기서 경쇄 및 중쇄 가변 영역은 짧은 유연성 폴리펩티드 링커를 통해 인접하여 연결되고, 단일쇄 폴리펩티드로서 발현될 수 있고, scFv는 그것이 유래된 온전한 항체의 특이성을 유지한다. 명시되지 않는 한, 본원에서 사용되는 scFv는 예를 들어 폴리펩티드의 N-말단 및 C-말단과 관련하여, VL 및 VH 가변 영역을 어느 순서로든 가질 수 있고, scFv는 VL-링커-VH를 포함하거나 VH-링커-VL을 포함할 수 있다.

[0165] 본원에서 사용되는 용어 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 항원 특이성 및 결합 친화성을 부여하는 항체 가변 영역 내의 아미노산의 서열을 지칭한다. 예를 들어, 일반적으로 각각의 중쇄 가변 영역 내에 3개의 CDR(예를 들어, HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)이 존재하고 각각의 경쇄 가변 영역 내에 3개의 CDR(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)이 존재한다. 주어진 CDR의 정확한 아미노산 서열 경계는 문헌[Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD ("Kabat" 넘버링 체계), Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948 "Chothia" 넘버링 체계)]에 기재된 것들을 비롯하여, 다수의 잘 알려진 체계 중 임의의 것, 또는 이의 조합을 이용해 결정될 수 있다. Kabat 넘버링 체계에 따르면, 일부 구현예에서, 중쇄 가변 도메인(VH)의 CDR 아미노산 잔기는 31~35(HCDR1), 50~65(HCDR2), 및 95~102(HCDR3)로 넘버링되고; 경쇄 가변 도메인(VL)의 CDR 아미노산 잔기는 24~34(LCDR1), 50~56(LCDR2), 및 89~97(LCDR3)로 넘버링된다. Chothia 넘버링 체계에 따르면, 일부 구현예에서, VH의 CDR 아미노산은 26~32(HCDR1), 52~56(HCDR2), 및 95~102(HCDR3)로 넘버링되고; VL의 CDR 아미노산 잔기는 26~32(LCDR1), 50~52(LCDR2), 및 91~96(LCDR3)으로 넘버링된다. 조합된 Kabat 및 Chothia 넘버링 체계에서, 일부 구현예에서, CDR은 Kabat CDR, Chothia CDR, 또는 둘 다의 일부인 아미노산 잔기에 상응한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, CDR은 VH, 예를 들어 포유류 VH, 예를 들어 인간 VH의 아미노산 잔기 26~35(HCDR1), 50~65(HCDR2), 및 95~102(HCDR3); 및 VL, 예를 들어 포유류 VL, 예를 들어 인간 VL의 아미노산 잔기 24~34(LCDR1), 50~56(LCDR2), 및 89~97(LCDR3)에 상응한다.

[0166] 항체 또는 이의 항체 단편을 포함하는 본 발명의 CAR 조성물의 부분은 다양한 형태로 존재할 수 있으며, 예를 들어 항원 결합 도메인은 예를 들어 단일도메인 항체 단편(sdAb), 단일쇄 항체(scFv), 또는 예를 들어, 인간화 항체를 포함하는, 폴리펩티드 쇄의 일부로서 발현된다(Harlow et al., 1999, In: Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY; Harlow et al., 1989, In: Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York; Houston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; Bird et al., 1988, Science 242:423-426). 일부 구현예에서, 본 발명의 CAR 조성물의 항원 결합 도메인은 항체 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR 분자는 scFv를 포함하는 항체 단편을 포함한다.

[0167] 본원에서 사용되는 용어 "결합 도메인" 또는 "항체 분자"(본원에서 "항-표적 결합 도메인"으로도 지칭됨)는 적어도 하나의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하는 단백질, 예를 들어 면역글로불린 쇄 또는 이의 단편을 지칭한다. 용어 "결합 도메인" 또는 "항체 분자"는 항체 및 항체 단편을 포괄한다. 일부 구현예에서, 항체 분자는 다중특이적 항체 분자로서, 예를 들어 복수의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하며, 복수의 면역글로불린 가변 도메인 서열 중 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖고, 복수의 면역글로불린 가변 도메인 서열 중 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는다. 일부 구현예에서, 다중특이적 항체 분자는 이중특이적 항체 분자이다. 이중특이적 항체는 2개 이하의 항원에 대해 특이성을 갖는다. 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열, 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열을 특징으로 한다. 용어 "항체 중쇄"는 천연 형태로 항체 분자에 존재하는 두 가지 유형의 폴리펩티드 쇄 중 더 큰 것을 지칭하며 일반적으로 항체가 속하는 클래스를 결정한다.

[0168] 용어 "항체 경쇄"는 천연 형태로 항체 분자에 존재하는 두 가지 유형의 폴리펩티드 쇄 중 더 작은 것을 지칭한다. 카파(κ) 및 람다(λ) 경쇄는 2개의 주요 항체 경쇄 이소타입을 지칭한다.

[0169] 용어 "재조합 항체"는 재조합 DNA 기술을 사용하여 생성된 항체, 예를 들어 박테리오파지 또는 효모 발현 시스템에 의해 발현된 항체를 지칭한다. 이 용어는 또한 항체를 암호화하는 DNA 분자의 합성에 의해 생성된 항체로서, DNA 분자가 항체 단백질, 또는 항체를 특정하는 아미노산 서열을 발현하며, DNA 또는 아미노산 서열이 당업계에서 이용 가능한 잘 알려진 재조합 DNA 또는 아미노산 서열 기술을 사용하여 수득된, 항체를 의미하는 것으

로 해석되어야 한다.

[0170] 용어 "항원" 또는 "Ag"는 면역 반응을 유발하는 분자를 지칭한다. 이러한 면역 반응은 항체 생성, 또는 특정 면역세포의 활성화, 또는 둘 다를 수반할 수 있다. 당업자는 사실상 모든 단백질 또는 펩티드를 포함하는 임의의 마크로분자가 항원으로서의 역할을 할 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 항원은 재조합 또는 게놈 DNA로부터 유래될 수 있다. 따라서, 당업자는 면역 반응을 유도하는 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열 또는 부분 뉴클레오티드 서열을 포함하는 임의의 DNA가, 본원에서 사용되는 용어 "항원"을 암호화함을 이해할 것이다. 또한, 당업자는 항원이 유전자의 전장 뉴클레오티드 서열에 의해서만 암호화될 필요는 없음을 이해할 것이다. 본 발명은 1개 초과의 유전자의 부분적인 뉴클레오티드 서열의 사용을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니고, 이들 뉴클레오티드 서열은 목적하는 면역 반응을 유도하는 폴리펩티드를 암호화하도록 다양한 조합으로 배열됨이 분명하다. 또한, 당업자는 항원이 "유전자"에 의해 암호화될 필요가 전혀 없음을 이해할 것이다. 항원은 합성되어 생성될 수 있거나 또는 생물학적 샘플로부터 유래될 수 있거나, 또는 폴리펩티드 이외의 마크로분자일 수 있음이 분명하다. 이러한 생물학적 샘플은 조직 샘플, 종양 샘플, 세포 또는 다른 생물학적 성분을 갖는 유체를 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0171] 용어 "항종양 효과"는 예를 들어 종양 부피의 감소, 종양세포 수의 감소, 전이 수의 감소, 기대 수명의 증가, 종양세포 증식의 감소, 종양세포 생존의 감소, 또는 암성 병태와 관련된 다양한 생리학적 증상의 개선을 포함하는(이에 한정되지 않음), 다양한 수단에 의해 나타날 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다. "항종양 효과"는 또한 먼저 종양 발생의 예방에서의 본 발명의 펩티드, 폴리뉴클레오티드, 세포 및 항체의 능력에 의해 나타날 수 있다.

[0172] 용어 "항암 효과"는 예를 들어 종양 부피의 감소, 암세포 수의 감소, 전이 수의 감소, 기대 수명의 증가, 암세포 증식의 감소, 암세포 생존의 감소, 또는 암성 병태와 관련된 다양한 생리학적 증상의 개선을 포함하는(이에 한정되지 않음), 다양한 수단에 의해 나타날 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다. "항암 효과"는 또한 먼저 또는 암 발생의 예방에서의 펩티드, 폴리뉴클레오티드, 세포 및 항체의 능력에 의해 나타날 수 있다. 용어 "항종양 효과"는 예를 들어 종양 부피의 감소, 종양세포 수의 감소, 종양세포 증식의 감소, 또는 종양세포 생존의 감소를 포함하는(이에 한정되지 않음) 다양한 수단에 의해 나타날 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다. 용어 "자가"는 이후에 개체에게 재도입될, 동일한 개체로부터 유래된 임의의 물질을 지칭한다.

[0173] 용어 "동종이계"는 물질이 도입되는 개체와 동일한 종의 상이한 동물로부터 유래된 임의의 물질을 지칭한다. 하나 이상의 유전자좌에서의 유전자가 동일하지 않은 경우 둘 이상의 개체는 서로 동종이계라 한다. 일부 구현예에서, 동일한 종의 개체로부터의 동종이계 물질은 항원과 관련하여 상호작용하기에 유전적으로 충분히 다를 수 있다.

[0174] 용어 "이종"은 상이한 종의 동물로부터 유래된 이식편을 지칭한다.

[0175] 본원에서 사용되는 용어 "성분채집"은 공여체 또는 환자의 혈액을 공여체 또는 환자로부터 제거하여 선택된 특정 성분(들)을 분리하고 나머지를 예를 들어, 재수혈에 의해, 공여체 또는 환자의 순환기로 돌려보내는 장치를 통과시키는 당업계에서 인정되는 체외 과정을 지칭한다. 따라서, "성분채집 샘플"은 성분채집을 이용하여 수득한 샘플을 지칭한다.

[0176] 용어 "조합"은 하나의 투약 단위 형태의 고정 조합, 또는 본 발명의 화합물과 조합 파트너(예를 들어, "치료제" 또는 "공동 제제"라고도 하는 아래 설명된 다른 약물)가 독립적으로 동시에 또는 시간 간격, 특히 조합 파트너가 협동 효과, 예를 들어 시너지 효과를 나타낼 수 있는 시간 간격 내에서 개별적으로 투여될 수 있는 병용 투여를 지칭한다. 각각의 구성요소는 키트로 또는 개별적으로 패키징될 수 있다. 구성요소(예를 들어, 분말 또는 액체) 중 하나 또는 모두는 투여 전에, 목적하는 용량으로 희석되거나 재구성될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "공동 투여" 또는 "병용 투여"는 선택된 조합 파트너를 이를 필요로 하는 단일 대상체(예를 들어, 환자)에게 투여하는 것을 포함하며, 제제들이 반드시 동일한 투여 경로로 또는 동시에 투여되지는 않는 치료 요법을 포함하는 의미이다. 본원에서 사용되는 용어 "약학적 조합"은 둘 이상의 활성 성분의 혼합 또는 조합으로부터 생성된 제품을 의미하며, 활성 성분의 고정 조합 및 비고정 조합 둘 다를 포함한다. 용어 "고정 조합"은 활성 성분, 예를 들어 본 발명의 화합물 및 조합 파트너가 둘 다 단일 개체 또는 투약의 형태로 동시에 환자에게 투여됨을 의미한다. 용어 "비고정 조합"은 활성 성분, 예를 들어 본 발명의 화합물 및 조합 파트너가 둘 다 특정 시간 제한 없이 동시에, 공동으로, 또는 순차적으로 개별 개체로서 환자에게 투여됨을 의미하며, 이러한 투여는 환자의 신체에서 두 화합물의 치료 유효 수준을 제공한다. 후자는 또한 칵테일 요법, 예를 들어 3가지 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.

[0177] "조합" 또는 "~와 조합하여"는 요법 또는 치료제가 동시에 투여되어야 하고/하거나 함께 전달을 위해 제형화되어야 함을 의미하는 것은 아니지만, 이러한 전달 방법도 본원에 기재된 범위 내에 속한다. 이러한 조합의 치료제는 하나 이상의 다른 추가의 요법 또는 치료제와 동시에, 그 이전에, 또는 그 이후에 투여될 수 있다. 치료제 또는 치료 프로토콜은 임의의 순서로 투여될 수 있다. 일반적으로, 각 제제는 해당 제제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 스케줄로 투여될 것이다. 이러한 조합에 사용되는 추가 치료제는 단일 조성물로 함께 투여되거나 상이한 조성물로 별도로 투여될 수 있음이 또한 이해될 것이다. 일반적으로, 조합으로 사용되는 추가 치료제는 개별적으로 사용되는 수준을 초과하지 않는 수준으로 사용될 것으로 예상된다. 일부 구현예에서, 조합으로 사용되는 수준은 개별적으로 사용되는 수준보다 낮을 것이다.

[0178] 구현예에서, 추가 치료제는 치료 용량으로 또는 치료 용량보다 낮은 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 억제, 예를 들어 성장 억제를 달성하는 데 필요한 제2 치료제의 농도는 제2 치료제가 개별적으로 투여되는 경우보다 제2 치료제가 제1 치료제와 조합하여 투여될 경우에 더 낮다. 특정 구현예에서, 억제, 예를 들어 성장 억제를 달성하는 데 필요한 제1 치료제의 농도는 제1 치료제가 개별적으로 투여되는 경우보다 제1 치료제가 제2 치료제와 조합하여 투여될 경우에 더 낮다. 특정 구현예에서, 억제, 예를 들어 성장 억제를 달성하는 데 필요한 제2 치료제의 농도는 단독요법으로서의 제2 치료제의 치료 용량보다, 예를 들어 10~20%, 20~30%, 30~40%, 40~50%, 50~60%, 60~70%, 70~80%, 또는 80~90% 더 낮다. 특정 구현예에서, 억제, 예를 들어 성장 억제를 달성하는 데 필요한 제1 치료제의 농도는 단독요법으로서의 제1 치료제의 치료 용량보다, 예를 들어 10~20%, 20~30%, 30~40%, 40~50%, 50~60%, 60~70%, 70~80%, 또는 80~90% 더 낮다.

[0179] 용어 "억제", "억제제", 또는 "길항제"는 소정의 분자의 특정 파라미터, 예를 들어 활성의 감소를 포함한다. 예를 들어, 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 이상의 활성의 억제는 이 용어에 포함된다. 따라서, 억제가 100%일 필요는 없다.

[0180] 용어 "활성화", "활성화제", 또는 "작용제"는 소정의 분자의 특정 파라미터, 예를 들어 활성의 증가를 포함한다. 예를 들어, 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 이상의 활성의 증가는 이 용어에 포함된다.

[0181] 용어 "암"은 비정상 세포의 급속하고 제어되지 않은 성장을 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 암세포는 국소적으로 또는 혈류 및 림프계를 통해 신체의 다른 부분으로 확산될 수 있다. 다양한 암의 예는 본원에 기재되어 있으며, 유방암, 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 피부암, 췌장암, 대장암, 신장암, 간암, 뇌암, 림프종, 백혈병, 폐암 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본원에 기재된 방법에 의해 치료되는 바람직한 암은 다발성 골수종, 호지킨 림프종, 또는 비호지킨 림프종을 포함한다.

[0182] 용어 "종양" 및 "암"은 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 예를 들어 두 용어는 모두 고형 및 액형, 예를 들어 확산성 또는 순환성 종양을 포괄한다. 본원에서 사용되는 용어 "암" 또는 "종양"은 악성, 뿐만 아니라 전암성 암 및 종양을 포함한다.

[0183] 본원에서 사용되는 "~로부터 유래된"이란 용어는 제1 분자와 제2 분자 간의 관계를 나타낸다. 이는 일반적으로 제1 분자와 제2 분자 간의 구조적 유사성을 나타내며, 제2 분자로부터 유래되는 제1 분자에 대한 프로세스 또는 공급원 상의 제한은 내포하지 않거나 포함하지 않는다. 예를 들어, CD3제타 분자로부터 유래되는 세포내 신호전달 도메인의 경우, 세포내 신호전달 도메인은 요구되는 기능, 즉 적절한 조건하에 신호를 생성하는 능력을 갖도록 하기에 충분한 CD3제타 구조를 유지한다. 이는 세포내 신호전달 도메인의 특정한 생성 방법에 대한 제한을 내포하지 않거나 포함하지 않으며, 예를 들어 이는 세포내 신호전달 도메인을 제공하기 위해 CD3제타 서열로 시작하여 원하지 않는 서열을 결실시키거나 돌연변이를 일으켜 세포내 신호전달 도메인에 도달해야 함을 의미하는 것이 아니다.

[0184] "항원, 예를 들어 종양 항원의 발현과 관련된 질환"이란 어구는 예를 들어 암 또는 악성종양과 같은 증식성 질환 또는 골수이형성증, 골수이형성 증후군, 또는 전백혈병과 같은 전암성 병태; 또는 항원(예를 들어, 야생형 또는 돌연변이 항원)을 발현하는 세포와 관련된 비암 관련 적응증을 비롯하여, 항원(예를 들어, 야생형 또는 돌연변이 항원)을 발현하는 세포와 관련된 질환, 또는 항원(예를 들어, 야생형 또는 돌연변이 항원)을 발현하는 세포와 관련된 병태를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 명확히 말해서, 항원의 발현과 관련된 질환은 예를 들어 항원을 표적화하는 분자에 의한 치료로 인해 예를 들어 항원의 발현이 하향조절되었기 때문에 현재는 항원을 발현하지 않지만 한때 항원을 발현한 세포와 관련된 병태를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항원, 예를 들어 종양 항원의 발현과 관련된 질환은 암(예를 들어, 고형 암 또는 혈액암), 바이러스 감염(예를 들어, HIV, 진균 감염, 예를 들어 C. 네오프로만스), 자가면역 질환(예를 들어, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스(SLE 또는

루푸스), 심상성 천포창, 및 쇼그렌 증후군; 염증성 장 질환, 궤양성 대장염; 점막 면역과 관련된 이식 관련 동종특이적 면역 장애; 및 체액 면역이 중요한 생물제제(예를 들어, 인자 VIII)에 대한 원치 않는 면역 반응)이다.

[0185] 용어 "보존적 서열 변형"은 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항체 단편의 결합 특성에 대한 영향이나 변경이 크지 않은 아미노산 변형을 지칭한다. 이러한 보존적 변형은 아미노산 치환, 부가 및 결실을 포함한다. 변형은 당업계에 알려진 표준 기술, 예컨대 부위-지정 돌연변이유발 및 PCR 매개 돌연변이유발에 의해 본 발명의 항체 또는 항체 단편 내에 도입될 수 있다. 보존적 치환은 아미노산 잔기가 유사 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 유사 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 계열은 당해 분야에 정의되어 있다. 이들 계열은 염기성 측쇄(예를 들어, 라이신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파트산, 글루탐산), 하전되지 않은 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 트립토판), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 베타 분지형 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신), 및 방향족 측쇄(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다. 따라서, 본 발명의 CAR 분자 내의 하나 이상의 아미노산 잔기는 동일한 측쇄 계열의 다른 아미노산 잔기로 대체될 수 있고, 변경된 CAR 분자는 본원에 기재된 기능적 분석을 이용하여 테스트될 수 있다.

[0186] 용어 "자극"은 자극 분자(예를 들어, TCR/CD3 복합체)와 이의 동족 리간드의 결합에 의해 유도되어 TCR/CD3 복합체를 통한 신호 전달과 같은(이에 한정되지 않음) 신호 전달 이벤트를 매개하는 1차 반응을 지칭한다. 자극은 TGF-β의 하향조절과 같은 특정 분자의 변경된 발현, 및/또는 세포골격 구조의 재조직화 등을 매개할 수 있다.

[0187] 용어 "자극 분자"는 적어도 일부 양태의 T 세포 신호전달 경로에 대해 자극 방식으로 TCR 복합체의 1차 활성화를 조절하는 1차 세포질 신호전달 서열(들)을 제공하는, T 세포에 의해 발현되는 분자를 지칭한다. 일부 구현예에서, CAR 분자 내의 ITAM 함유 도메인은 내인성 TCR 복합체와 관계없이 1차 TCR의 신호전달을 재현한다. 일부 구현예에서, 1차 신호는 예를 들어 펩티드가 로딩된 MHC 분자와 TCR/CD3 복합체의 결합에 의해 개시되고, 증식, 활성화, 분화 등을 포함하는(이에 한정되지 않음) T 세포 반응의 매개를 야기한다. 자극 방식으로 작용하는 1차 세포질 신호전달 서열("1차 신호전달 도메인"으로도 지칭됨)은 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 알려진 신호전달 모티프를 포함할 수 있다. 본 발명에 특히 유용한 ITAM 함유 1차 세포질 신호전달 서열의 예는 TCR 제타, FcR 감마, FcR 베타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD5, CD22, CD79a, CD79b, CD278("ICOS"로도 알려짐), FcεRI 및 CD66d, DAP10 및 DAP12로부터 유래된 것을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 특정 CAR 분자에서, 본 발명의 임의의 하나 이상의 CAR 분자 내의 세포내 신호전달 도메인은 세포내 신호전달 서열, 예를 들어 CD3-제타의 1차 신호전달 서열을 포함한다. 용어 "항원 제시 세포" 또는 "APC"는 표면에 주요 조직적합성 복합체(MHC)와 복합체화된 외래 항원을 표시하는 면역계 세포, 예컨대 보조 세포(예를 들어, B 세포, 수지상세포 등)를 지칭한다. T 세포는 T 세포 수용체(TCR)를 사용하여 이러한 복합체를 인식할 수 있다. APC는 항원을 프로세싱하여 T 세포에 제시한다.

[0188] 본원에서 사용되는 용어 "세포내 신호전달 도메인"은 분자의 세포내 부분을 지칭한다. 구현예에서, 세포내 신호 도메인은 이펙터 기능 신호를 전달하고 세포가 특수 기능을 수행하도록 유도한다. 전체 세포내 신호전달 도메인이 사용될 수 있지만, 많은 경우에 전체 쇄를 사용할 필요는 없다. 세포내 신호전달 도메인의 절단된 부분이 사용되는 경우에, 이펙터 기능 신호를 전달하는 한, 온전한 쇄 대신 이러한 절단된 부분이 사용될 수 있다. 따라서, 용어 세포내 신호전달 도메인은 이펙터 기능 신호를 전달하기에 충분한 세포내 신호전달 도메인의 임의의 절단된 부분을 포함하는 의미이다.

[0189] 세포내 신호전달 도메인은 CAR 함유 세포, 예를 들어 CART 세포의 면역 이펙터 기능을 촉진하는 신호를 생성한다. 예를 들어 CART 세포에서 면역 이펙터 기능의 예는 사이토카인의 분비를 비롯하여 세포용해 활성 및 헬퍼 활성을 포함한다.

[0190] 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 1차 세포내 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 예시적인 1차 세포내 신호전달 도메인은 1차 자극, 또는 항원 의존적 자극을 담당하는 분자로부터 유래된 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 세포내 도메인을 포함할 수 있다. 예시적인 공동자극 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 신호, 또는 항원 독립적 자극을 담당하는 분자로부터 유래된 것을 포함한다. 예를 들어 CART의 경우, 1차 세포내 신호전달 도메인은 T 세포 수용체의 세포질 서열을 포함할 수 있고, 공동자극 세포내 신호전달 도메인은 공동수용체 또는 공동자극 분자로부터의 세포질 서열을 포함할 수 있다.

[0191] 1차 세포내 신호전달 도메인은 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 알려진 신호전달 모티프를 포함할 수 있다. ITAM 함유 1차 세포질 신호전달 서열의 예는 CD3 제타, FcR 감마, FcR 베타, CD3 감마, CD3 델

타, CD3 엡실론, CD5, CD22, CD79a, CD79b, CD278("ICOS"로도 알려짐), FcεRI, CD66d, DAP10, 및 DAP12로부터 유래된 것을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0192] 용어 "제타" 또는 대안적으로 "제타 쇄", "CD3-제타" 또는 "TCR-제타"는 CD247을 지칭한다. Swiss-Prot 수탁번호 P20963은 예시적인 인간 CD3 제타 아미노산 서열을 제공한다. "제타 자극 도메인" 또는 대안적으로 "CD3-제타 자극 도메인" 또는 "TCR-제타 자극 도메인"은 CD3-제타의 자극 도메인 또는 이의 변이체(예를 들어, 돌연변이, 예를 들어 점 돌연변이, 단편, 삽입, 또는 결실을 갖는 분자)를 지칭한다. 일부 구현예에서, 제타의 세포질 도메인은 GenBank 수탁번호 BAG36664.1의 잔기 52 내지 164 또는 이의 변이체(예를 들어, 돌연변이, 예를 들어 점 돌연변이, 단편, 삽입, 또는 결실을 갖는 분자)를 포함한다. 일부 구현예에서, "제타 자극 도메인" 또는 "CD3-제타 자극 도메인"은 서열번호 1034 또는 1037로서 제공된 서열 또는 이의 변이체(예를 들어, 돌연변이, 예를 들어 점 돌연변이, 단편, 삽입, 또는 결실을 갖는 분자)이다.

[0193] 용어 "공동자극 분자"는 공동자극 리간드와 특이적으로 결합하여, T 세포에 의한 공동자극 반응, 예컨대 증식(이에 한정되지 않음)을 매개하는 T 세포 상의 동족 결합 파트너를 지칭한다. 공동자극 분자는 효율적인 면역 반응에 필요한 항원 수용체 이외의 세포 표면 분자 또는 이의 리간드이다. 공동자극 분자는 MHC 클래스 I 분자, TNF 수용체 단백질, 면역글로불린-유사 단백질, 사이토카인수용체, 인테그린, 신호전달 림프구 활성화 분자(SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, 톨 리간드 수용체, OX40, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), 4-1BB(CD137), B7-H3, CDS, ICAM-1, ICOS(CD278), GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM(LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, CD28-OX40, CD28-4-1BB, 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0194] 공동자극 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 분자의 세포내 부분을 지칭한다.

[0195] 세포내 신호전달 도메인은 그것이 유래된 분자의 전체 세포내 부분, 또는 전체 고유의 세포내 신호전달 도메인, 또는 이의 기능적 단편을 포함할 수 있다.

[0196] 용어 "4-1BB"는 CD137 또는 종양 괴사 인자 수용체 수퍼패밀리 구성원 9를 지칭한다. Swiss-Prot 수탁번호 P20963은 예시적인 인간 4-1BB 아미노산 서열을 제공한다. "4-1BB 공동자극 도메인"은 4-1BB의 공동자극 도메인 또는 이의 변이체(예를 들어, 돌연변이, 예를 들어 점 돌연변이, 단편, 삽입, 또는 결실을 갖는 분자)를 지칭한다. 일부 구현예에서, "4-1BB 공동자극 도메인"은 서열번호 1029로서 제공된 서열 또는 이의 변이체(예를 들어, 돌연변이, 예를 들어 점 돌연변이, 단편, 삽입, 또는 결실을 갖는 분자)이다.

[0197] 본원에서 사용되는 용어 "면역 이펙터 세포"는 면역 반응, 예를 들어 면역 이펙터 반응의 촉진에 관여하는 세포를 지칭한다. 면역 이펙터 세포의 예는 T 세포, 예를 들어 알파/베타 T 세포 및 감마/델타 T 세포, B 세포, 자연살해(NK) 세포, 자연살해 T(NKT) 세포, 비만세포, 및 골수-유래 식세포를 포함한다.

[0198] 본원에서 사용되는 용어 "면역 이펙터 기능 또는 면역 이펙터 반응"은, 예를 들어 표적 세포의 면역 공격을 강화하거나 촉진하는 면역 이펙터 세포의 기능 또는 반응을 의미한다. 예를 들어, 면역 이펙터 기능 또는 반응은 표적 세포의 사멸, 또는 이의 성장 또는 증식의 억제를 촉진하는 T 세포 또는 NK 세포의 특성을 의미한다. T 세포의 경우, 1차 자극 및 공동자극은 면역 이펙터 기능 또는 반응의 예이다.

[0199] 용어 "이펙터 기능"은 세포의 특수 기능을 의미한다. T 세포의 이펙터 기능은 예를 들어 사이토카인의 분비를 포함하는 세포용해 활성 또는 헬퍼 활성일 수 있다.

[0200] 용어 "암호화"는 뉴클레오티드(예를 들어, rRNA, tRNA, 및 mRNA)의 규정된 서열 또는 아미노산의 규정된 서열을 갖는 생물학적 프로세스에서 다른 중합체 및 마크로분자의 합성을 위한 주형 역할을 하는, 유전자, cDNA, 또는 mRNA와 같은 폴리뉴클레오티드 내의 뉴클레오티드의 특정 서열의 고유 특성 및 이로부터 발생하는 생물학적 특성을 의미한다. 따라서, 유전자, cDNA, 또는 RNA는 해당 유전자에 상응하는 mRNA의 전사 및 번역이 세포 또는 다른 생물계에서 단백질을 생성하는 경우 단백질을 암호화한다. 뉴클레오티드 서열이 mRNA 서열과 동일하고 통상적으로 서열 목록에서 제공되는 암호화 가닥, 및 유전자 또는 cDNA의 전사를 위한 주형으로 사용되는 비암호화 가닥 둘 다는 해당 유전자 또는 cDNA의 단백질 또는 기타 생성물을 암호화하는 것으로서 언급될 수 있다.

[0201] 달리 명시되지 않는 한, "아미노산 서열을 암호화하는 뉴클레오티드 서열"은, 서로 축퇴성 버전이고 동일한 아미노산 서열을 암호화하는 모든 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 단백질 또는 RNA를 암호화하는 뉴클레오티드 서열이란 어구는 또한 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열이 일부 버전에서 인트론(들)을 함유할 수 있는 정도까지 인트론을 포함할 수 있다.

[0202] 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 특정 생물학적 결과를 달성하는 데 유효한 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 제형, 물질, 또는 조성물의 양을 의미한다.

[0203] 용어 "내인성"은 유기체, 세포, 조직 또는 시스템의 내부로부터 유래되거나 내부에서 생성된 임의의 물질을 의미한다.

[0204] 용어 "외인성"은 유기체, 세포, 조직 또는 시스템의 외부로부터 도입되거나 외부에서 생성된 임의의 물질을 의미한다.

[0205] 용어 "발현"은 특정 뉴클레오티드 서열의 전사 및/또는 번역을 의미한다. 일부 구현예에서, 발현은 세포 내로 도입된 mRNA의 번역을 포함한다.

[0206] 용어 "전달 벡터"는 단리된 핵산을 포함하고 단리된 핵산을 세포의 내부로 전달하는 데 사용될 수 있는 물질의 조성물을 의미한다. 선형 폴리뉴클레오티드, 이온성 또는 양친매성 화합물과 관련된 폴리뉴클레오티드, 플라스미드, 및 바이러스를 비롯한(이에 한정되지 않음) 많은 벡터가 당업계에 알려져 있다. 따라서, 용어 "전달 벡터"는 자가 복제 플라스미드 또는 바이러스를 포함한다. 이 용어는 또한 핵산의 세포 내로의 전달을 용이하게 하는, 예를 들어 폴리라이신 화합물, 리포솜 등과 같은 비플라스미드 및 비바이러스 화합물을 추가로 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 바이러스 전달 벡터의 예는 아데노바이러스 벡터, 아데노-관련 바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, 렌티바이러스 벡터 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0207] 용어 "발현 벡터"는 발현될 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 지칭한다. 발현 벡터는 발현에 충분한 시스-작용 요소를 포함하며, 발현을 위한 다른 요소는 숙주 세포에 의해 또는 시험관내 발현 시스템에서 공급될 수 있다. 발현 벡터는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 코스미드, 플라스미드(예를 들어, 네이키드이거나 또는 리포솜 내에 포함됨) 및 바이러스(예를 들어, 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스, 및 아데노-관련 바이러스)를 비롯하여, 당업계에 알려진 모든 것을 포함한다.

[0208] 용어 "렌티바이러스"는 레트로바이러스과의 속을 지칭한다. 렌티바이러스는 비분열 세포를 감염시킬 수 있다는 점에서 레트로바이러스 중에서 독특한 것이고; 렌티바이러스는 유의한 양의 유전 정보를 숙주 세포의 DNA 내로 전달할 수 있어, 유전자 전달 벡터의 가장 효율적인 방법 중 하나가 된다. HIV, SIV, 및 FIV는 모두 렌티바이러스의 예이다.

[0209] 용어 "렌티바이러스 벡터"는 특히, 문헌[Milone et al., Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009)]에 제공된 바와 같은 자가-비활성화 렌티바이러스 벡터를 비롯하여, 렌티바이러스 게놈의 적어도 일부로부터 유래된 벡터를 지칭한다. 임상에서 사용될 수 있는 렌티바이러스 벡터의 다른 예는, 예를 들어 Oxford BioMedica의 LENTIVECTOR® 유전자 전달 기술, Lentigen의 LENTIMAX™ 벡터 시스템 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 비임상 유형의 렌티바이러스 벡터도 이용 가능하고, 당업자에게 공지되어 있을 것이다.

[0210] 용어 "상동성" 또는 "동일성"은 2개의 중합체 분자 사이, 예를 들어 2개의 핵산 분자, 예컨대 2개의 DNA 분자 또는 2개의 RNA 분자 사이, 또는 2개의 폴리펩티드 분자 사이의 서브유닛 서열 동일성을 의미한다. 두 분자 모두에서 서브유닛 위치가 동일한 단량체 서브유닛에 의해 점유될 때, 예를 들어 2개의 DNA 분자 각각에서 하나의 위치가 아데닌에 의해 점유되는 경우, 이들은 그 위치에서 상동성이거나 동일하다. 두 서열 사이의 상동성은 매칭되거나 상동성인 위치의 수의 직접적인 함수이다; 예를 들어, 두 서열에서의 위치의 절반(예를 들어, 길이가 10개 서브유닛인 중합체에서 5개의 위치)이 상동성일 경우, 두 서열은 50% 상동성이고; 위치의 90%(예를 들어, 10개 중 9개)가 매칭되거나 상동성일 경우, 두 서열은 90% 상동성이다.

[0211] 비인간(예를 들어, 뮤린) 항체의 "인간화" 형태는 비인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 면역글로불린, 면역글로불린 쇄 또는 이의 단편(예컨대, Fv, Fab, Fab', F(ab')2, 또는 항체의 다른 항원 결합 하위서열)이다. 대개, 인간화 항체 및 이의 항체 단편은 수여체의 상보성 결정 영역(CDR)으로부터의 잔기가 목적하는 특이성, 친화성 및 능력을 갖는 비인간 종(공여체 항체), 예컨대 마우스, 래트 또는 토끼의 CDR로부터의 잔기로 대체된 인간 면역글로불린(수여체 항체 또는 항체 단편)이다. 일부 예에서, 인간 면역글로불린

의 Fv 프레임워크 영역(FR) 잔기는 상응하는 비인간 잔기로 대체된다. 또한, 인간화 항체/항체 단편은 수여체 항체나 도입 CDR 또는 프레임워크 서열에서도 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 변형은 항체 또는 항체 단편 성능을 추가로 개선하고 최적화할 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체 또는 이의 항체 단편은 적어도 1개, 일반적으로는 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이며, CDR 영역의 전부 또는 실질적으로 전부는 비인간 면역글로불린의 것에 상응하고, FR 영역의 전부 또는 상당 부분은 인간 면역글로불린 서열의 것이다. 인간화 항체 또는 항체 단편은 또한 면역글로불린 불변 영역(Fc), 일반적으로 인간 면역글로불린의 것의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 자세한 내용은 문헌[Jones et al., Nature, 321: 522-525, 1986; Reichmann et al., Nature, 332: 323-329, 1988; Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596, 1992] 참조.

[0212] "완전 인간"은 전체 분자가 인간 기원이거나 항체 또는 면역글로불린의 인간 형태와 동일한 아미노산 서열로 이루어진 면역글로불린, 예컨대 항체 또는 항체 단편을 지칭한다.

[0213] 용어 "단리된"은 천연 상태로부터 변경되거나 제거된 것을 의미한다. 예를 들어, 살아있는 동물에 천연적으로 존재하는 핵산 또는 펩티드는 "단리된" 것이 아니지만, 이의 천연 상태의 공존 물질로부터 부분적으로 또는 완전히 분리된 동일한 핵산 또는 펩티드는 "단리된" 것이다. 단리된 핵산 또는 단백질은 실질적으로 정제된 형태로 존재할 수 있거나, 예를 들어 숙주 세포와 같은 비천연 환경에 존재할 수 있다.

[0214] 본 발명의 맥락에서, 통상적으로 발생하는 핵산 염기에 대해 다음의 약어가 사용된다. "A"는 아데노신을 지칭하고, "C"는 시토신을 지칭하고, "G"는 구아노신을 지칭하고, "T"는 티미딘을 지칭하고, "U"는 우리딘을 지칭한다.

[0215] 용어 "작동 가능하게 연결된" 또는 "전사 제어"는 조절 서열과 이종 핵산 서열 사이의 기능적 연결을 지칭하며, 이는 후자의 발현을 초래한다. 예를 들어, 제1 핵산 서열이 제2 핵산 서열과 기능적으로 관련되어 배치되는 경우, 제1 핵산 서열은 제2 핵산 서열과 작동 가능하게 연결된 것이다. 예를 들어, 프로모터가 암호화 서열의 전사 또는 발현에 영향을 미치는 경우, 프로모터는 해당 암호화 서열에 작동 가능하게 연결된 것이다. 작동 가능하게 연결된 DNA 서열은 서로 인접할 수 있고, 예를 들어 2개의 단백질 암호화 영역을 연결하는 것이 필요한 경우, 동일 리딩 프레임 내에 존재한다.

[0216] 면역원성 조성물의 "비경구" 투여라는 용어는, 예를 들어 피하(s.c.), 정맥내(i.v.), 근육내(i.m.), 또는 흉골내 주사, 종양내, 또는 주입 기술을 포함한다.

[0217] 용어 "핵산" 또는 "폴리뉴클레오티드"는 단일- 또는 이중-가닥 형태의 데옥시리보핵산(DNA) 또는 리보핵산(RNA) 및 이의 중합체를 지칭한다. 구체적으로 제한되지 않는 한, 이 용어는 기준 핵산과 유사한 결합 특성을 갖고 천연 뉴클레오티드와 유사한 방식으로 대사되는 천연 뉴클레오티드의 알려져 있는 유사체를 함유하는 핵산을 포괄한다. 달리 나타내지 않는 한, 특정 핵산 서열은 또한 명시적으로 나타낸 서열뿐만 아니라 이의 보존적으로 변형된 변이체(예를 들어, 축퇴성 코돈 치환, 예를 들어 보존적 치환), 대립유전자, 동원체, SNP, 및 상보성 서열을 함축적으로 포함한다. 구체적으로, 축퇴성 코돈 치환, 예를 들어 보존적 치환은 하나 이상의 선택된(또는 모든) 코돈의 제3 위치가 혼합 염기 및/또는 데옥시이노신 잔기로 치환된 서열을 생성함으로써 달성될 수 있다(Batzer et al., Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991); Ohtsuka et al., J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985); 및 Rossolini et al., Mol. Cell. Probes 8:91-98 (1994)).

[0218] 용어 "펩티드", "폴리펩티드", 및 "단백질"은 상호교환적으로 사용되고, 펩티드 결합에 의해 공유적으로 연결된 아미노산 잔기로 구성된 분자를 의미한다. 단백질 또는 펩티드는 적어도 2개의 아미노산을 함유하여야 하고, 단백질 또는 펩티드 서열에 포함될 수 있는 아미노산의 최대 수에 대한 제한은 존재하지 않는다. 폴리펩티드는 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 2개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩티드 또는 단백질을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 이 용어는 당업계에서 예를 들어 펩티드, 올리고펩티드 및 올리고머로도 통상적으로 지칭되는 짧은 쇄, 및 많은 유형이 존재하는, 일반적으로 당업계에서 단백질로 지칭되는 더 긴 쇄 둘 다를 지칭한다. "폴리펩티드"는 특히, 예를 들어 생물학적 활성 단편, 실질적으로 상동성인 폴리펩티드, 올리고펩티드, 동종이량체, 이종이량체, 폴리펩티드의 변이체, 변형된 폴리펩티드, 유도체, 유사체, 융합 단백질을 포함한다. 폴리펩티드는 천연 펩티드, 재조합 펩티드, 또는 이의 조합을 포함한다.

[0219] 용어 "프로모터"는 폴리뉴클레오티드 서열의 특정 전사를 개시하는 데 필요한, 세포의 합성 기구 또는 도입된 합성 기구에 의해 인식되는 DNA 서열을 지칭한다.

[0220] 용어 "프로모터/조절 서열"은 프로모터/조절 서열에 작동 가능하게 연결된 유전자 산물의 발현에 필요한 핵산 서열을 지칭한다. 일부 예에서, 이 서열은 코어 프로모터 서열일 수 있고, 다른 예에서 이 서열은 또한 인핸서

서열, 및 유전자 산물의 발현에 필요한 다른 조절 요소를 포함할 수 있다. 프로모터/조절 서열은 예를 들어 조직 특이적 방식으로 유전자 산물을 발현하는 것일 수 있다.

[0221] 용어 "항시적" 프로모터는, 유전자 산물을 암호화하거나 특정하는 폴리뉴클레오티드와 작동 가능하게 연결된 경우 세포의 대부분의 또는 모든 생리학적 조건하에 세포에서 유전자 산물이 생성되도록 하는 뉴클레오티드 서열을 지칭한다.

[0222] 용어 "유도성" 프로모터는, 유전자 산물을 암호화하거나 특정하는 폴리뉴클레오티드와 작동 가능하게 연결된 경우 실질적으로 프로모터에 상응하는 유도인자가 세포에 존재할 때에만 세포에서 유전자 산물이 생성되도록 하는 뉴클레오티드 서열을 지칭한다.

[0223] 용어 "조직 특이적" 프로모터는, 유전자를 암호화하거나 유전자에 의해 특정되는 폴리뉴클레오티드와 작동 가능하게 연결된 경우 실질적으로 세포가 프로모터에 상응하는 조직 유형의 세포인 경우에만 세포에서 유전자 산물이 생성되도록 하는 뉴클레오티드 서열을 지칭한다.

[0224] 용어 "암 관련 항원" 또는 "종양 항원"은 상호교환적으로, 암세포 표면에서 전체적으로 또는 단편(예를 들어, MHC/펩티드)으로서 발현되고 암세포에 대한 약리학적 제제의 우선적 표적화에 유용한 분자(일반적으로 단백질, 탄수화물, 또는 지질)를 지칭한다. 일부 구현예에서, 종양 항원은 정상 세포 및 암세포 둘 다에 의해 발현되는 마커, 예를 들어 계통 마커, 예를 들어 B 세포 상의 CD19이다. 일부 구현예에서, 종양 항원은 정상 세포와 비교하여 암세포에서 과발현, 예를 들어 정상 세포와 비교하여 1배 과발현, 2배 과발현, 3배 과발현, 또는 그 이상으로 과발현되는 세포 표면 분자이다. 일부 구현예에서, 종양 항원은 암세포에서 부적절하게 합성된 세포 표면 분자, 예를 들어 정상 세포 상에서 발현되는 분자와 비교하여 결실, 부가, 또는 돌연변이를 함유하는 분자이다. 일부 구현예에서, 종양 항원은 암세포의 세포 표면에서만 전체적으로 또는 단편(예를 들어, MHC/펩티드)으로서 발현될 것이고, 정상 세포의 표면에서는 합성되거나 발현되지 않을 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 CAR 분자는 MHC 제시 펩티드에 결합하는 항원 결합 도메인(예를 들어, 항체 또는 항체 단편)을 포함하는 CAR 분자를 포함한다. 통상적으로, 내인성 단백질로부터 유래된 펩티드는 주요 조직적합성 복합체(MHC) 클래스 I 분자의 포켓을 채우고, CD8+ T 림프구 상의 T 세포 수용체(TCR)에 의해 인식된다. MHC 클래스 I 복합체는 모든 유핵 세포에 의해 항시적으로 발현된다. 암에서, 바이러스-특이적 및/또는 종양-특이적 펩티드/MHC 복합체는 면역요법을 위한 고유한 부류의 세포 표면 표적을 나타낸다. 인간 백혈구 항원(HLA)-A1 또는 HLA-A2와 관련하여 바이러스 또는 종양 항원으로부터 유래된 펩티드를 표적화하는 TCR-유사 항체가 기술된 바 있다(예를 들어, 문헌[Sastry et al., J Virol. 2011 85(5):1935-1942; Sergeeva et al., Blood, 2011 117(16):4262-4272; Verma et al., J Immunol 2010 184(4):2156-2165; Willemsen et al., Gene Ther 2001 8(21) :1601-1608; Dao et al., Sci Transl Med 2013 5(176) :176ra33 ; Tassev et al., Cancer Gene Ther 2012 19(2):84-100] 참조). 예를 들어, TCR-유사 항체는 인간 scFv 파지 디스플레이 라이브러리와 같은 라이브러리의 스크리닝으로부터 확인될 수 있다.

[0225] 용어 "종양-지지 항원" 또는 "암-지지 항원"은 상호교환적으로, 그 자체가 암성은 아니지만, 예를 들어 암세포의 성장 또는 생존, 예를 들어 면역 세포에 대한 저항성을 촉진함으로써 암세포를 지지하는 세포의 표면에서 발현되는 분자(일반적으로 단백질, 탄수화물, 또는 지질)를 지칭한다. 이러한 유형의 예시적인 세포는 기질세포 및 골수 유래 억제 세포(MDSC)를 포함한다. 종양-지지 항원은 암세포를 지지하는 세포 상에 항원이 존재하는 한, 그 자체가 종양세포를 지지하는 역할을 할 필요는 없다.

[0226] scFv와 관련하여 사용되는 용어 "유연성 폴리펩티드 링커" 또는 "링커"는 가변 중쇄 및 가변 경쇄 영역을 함께 연결하기 위해 단독으로 또는 조합하여 사용되는 글리신 및/또는 세린 잔기와 같은 아미노산으로 이루어진 펩티드 링커를 지칭한다. 일부 구현예에서, 유연성 폴리펩티드 링커는 Gly/Ser 링커이고, 아미노산 서열 (Gly-Gly-Gly-Ser)n을 포함하며, 여기서 n은 1 이상의 양의 정수이다. 예를 들어, n=1, n=2, n=3, n=4, n=5, n=6, n=7, n=8, n=9, 및 n=10이다(서열번호 1009). 일부 구현예에서, 유연성 폴리펩티드 링커는 (Gly4 Ser)4(서열번호 1010) 또는 (Gly4 Ser)3(서열번호 1011)을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 링커는 (Gly2Ser), (GlySer), 또는 (Gly3Ser)(서열번호 1012)의 다중 반복부를 포함한다. 본원에 참조로 포함되는 WO2012/138475에 기술된 링커도 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0227] 본원에서 사용되는 5' 캡(RNA 캡, RNA 7-메틸구아노신 캡, 또는 RNA m7G 캡으로도 지칭됨)은 전사 개시 직후에 진핵 메신저 RNA의 "앞쪽" 또는 5' 말단에 부가된 변형된 구아닌 뉴클레오티드이다. 5' 캡은 제1 전사 뉴클레오티드에 연결되는 말단 기로 이루어진다. 이의 존재는 리보솜에 의한 인식 및 RNase로부터의 보호에 중요하다. 캡 부가는 전사와 커플링되고, 전사와 동시에 일어나서, 각각은 서로 영향을 미치게 된다. 전사 개시 직후에,

합성 중인 mRNA의 5' 말단에는 RNA 폴리머라제와 회합된 캡-합성 복합체가 결합된다. 이러한 효소 복합체는 mRNA 캡핑에 필요한 화학 반응을 촉매한다. 합성은 다단계 생화학 반응으로서 진행된다. 캡핑 모이어티는 mRNA의 기능성, 예컨대 이의 안정성 또는 번역 효율을 조정하기 위해 변형될 수 있다.

[0228] 본원에서 사용되는 "시험관내 전사 RNA"는 시험관내에서 합성된 RNA, 바람직하게는 mRNA를 지칭한다. 일반적으로, 시험관내 전사 RNA는 시험관내 전사 벡터로부터 생성된다. 시험관내 전사 벡터는 시험관내 전사 RNA를 생성하는 데 사용되는 주형을 포함한다.

[0229] 본원에서 사용되는 "poly(A)"는 폴리아데닐화에 의해 mRNA에 부착된 일련의 아데노신이다. 일시적 발현을 위한 구성체의 일부 구현예에서, polyA는 50 내지 5000이고(서열번호 1013), 바람직하게는 64 초과, 더 바람직하게는 100 초과, 가장 바람직하게는 300 또는 400 초과이다. poly(A) 서열은 mRNA 기능성, 예컨대 국소화, 안정성 또는 번역 효율을 조정하기 위해 화학적으로 또는 효소적으로 변형될 수 있다.

[0230] 본원에서 사용되는 "폴리아데닐화"는 폴리아데닐릴 모이어티, 또는 이의 변형된 변이체의 메신저 RNA 분자에 대한 공유 결합을 지칭한다. 진핵 유기체에서, 대부분의 메신저 RNA(mRNA) 분자는 3' 말단에서 폴리아데닐화된다. 3' poly(A) 테일은 효소, 폴리아데닐레이트 폴리머라제의 작용을 통해 pre-mRNA에 부가된 아데닌 뉴클레오티드(대개 수백 개)의 긴 서열이다. 고등 진핵생물에서, poly(A) 테일은 특정 서열, 폴리아데닐화 신호를 함유하는 전사체 상에 부가된다. poly(A) 테일 및 이에 결합된 단백질은 엑소뉴클레아제에 의한 분해로부터 mRNA를 보호하는 데 도움이 된다. 폴리아데닐화는 또한 전사 종결, 핵으로부터 mRNA의 방출, 및 번역에 중요하다. 폴리아데닐화는 DNA가 RNA로 전사된 직후 핵에서 일어나지만, 추가적으로 이후에 세포질에서도 일어날 수 있다. 전사가 종결된 후, mRNA 쇄는 RNA 폴리머라제와 회합된 엔도뉴클레아제 복합체의 작용을 통해 절단된다. 절단 부위는 통상적으로 절단 부위 근처의 염기 서열 AAUAAA의 존재를 특징으로 한다. mRNA가 절단된 후, 아데노신 잔기는 절단 부위의 자유 3' 말단에 부가된다.

[0231] 본원에서 사용되는 "일시적"은 수 시간, 수일 또는 수주의 기간 동안의 통합되지 않은 이식유전자의 발현을 지칭하고, 여기서 발현 기간은 게놈 내로 통합되거나 숙주 세포에서 안정한 플라스미드 레플리콘 내에 포함되는 경우 유전자의 발현 기간보다 짧다.

[0232] 본원에서 사용되는 용어 "치료"는 하나 이상의 요법제(예를 들어, 본 발명의 하나 이상의 치료제)의 투여로 인해 발생하는, 증식성 장애의 진행, 중증도 및/또는 지속기간의 감소 또는 개선, 또는 이의 하나 이상의 증상(바람직하게는, 하나 이상의 식별 가능한 증상)의 개선을 지칭한다. 특정 구현예에서, 용어 "치료"는 환자에 의해 반드시 식별 가능할 필요는 없는, 종양의 성장과 같은, 증식성 장애의 적어도 하나의 측정가능한 물리적 파라미터의 개선을 지칭한다. 다른 구현예에서, 용어 "치료"는, 예를 들어 식별 가능한 증상의 안정화에 의해 물리적으로, 예를 들어 물리적 파라미터의 안정화에 의해 생리학적으로, 또는 둘 다에 의해, 증식성 장애의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 다른 구현예에서, 용어 "치료"는 종양 크기 또는 암성 세포 수의 감소 또는 안정화를 지칭한다.

[0233] 용어 "신호 전달 경로"는 세포의 한 부분으로부터 세포의 다른 부분으로 신호를 전달하는 데 역할을 하는 다양한 신호 전달 분자들 사이의 생화학적 관계를 지칭한다. 어구 "세포 표면 수용체"는 신호를 수신하고 세포막을 가로질러 신호를 전달할 수 있는 분자 및 분자의 복합체를 포함한다.

[0234] 용어 "대상체"는 면역 반응이 유도될 수 있는 살아있는 유기체(예를 들어, 포유류, 예를 들어 인간)를 포함하는 것으로 의도된다.

[0235] "실질적으로 정제된" 세포라는 용어는 다른 세포 유형이 본질적으로 없는 세포를 지칭한다. 실질적으로 정제된 세포는 또한 이의 천연 상태에서 보통 회합되어 있는 다른 세포 유형으로부터 분리된 세포를 지칭한다. 일부 예에서, 실질적으로 정제된 세포의 집단은 균질한 세포 집단을 지칭한다. 다른 예에서, 이 용어는 단순히, 천연 상태에서 자연적으로 회합되어 있는 세포로부터 분리된 세포를 지칭한다. 일부 구현예에서, 세포는 시험관내에서 배양된다. 다른 구현예에서, 세포는 시험관내에서 배양되지 않는다.

[0236] 본원에서 사용되는 용어 "치료적"은 치료를 의미한다. 치료적 효과는 질환 상태의 감소, 억제, 관해, 또는 근절에 의해 얻어진다.

[0237] 본원에서 사용되는 용어 "예방"은 질환 또는 질환 상태의 방지 또는 보호적 처치를 의미한다.

[0238] 본 발명의 맥락에서, "종양 항원" 또는 "과다증식성 장애 항원" 또는 "과다증식성 장애와 관련된 항원"은 특정 과다증식성 장애에 공통적인 항원을 지칭한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 과다증식성 장애 항원은 원발성 또

는 전이성 흑색종, 흉선종, 림프종, 육종, 폐암, 간암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 백혈병, 자궁암, 자궁경부암, 방광암, 신장암 및 선암종, 예컨대 유방암, 전립선암(예를 들어, 거세-저항성 또는 요법-저항성 전립선암 또는 전이성 전립선 암), 난소암, 췌장암 등, 또는 형질세포 증식 장애, 예를 들어 무증상 골수종(연쇄 다발성 골수종 또는 무증상 골수종), 의미불명 단일클론 감마글로불린병증(MGUS), 발덴스트롬의 마크로글로불린혈증, 형질세포종(예를 들어, 형질세포 이형성증, 고립성 골수종, 고립성 형질세포종, 골수외 형질세포종, 및 다발성 형질세포종), 전신 아밀로이드 경쇄 아밀로이드증, 및 POEMS 증후군(크로우·후카세 증후군(Crow-Fukase syndrome), 타카츠키병(Takatsuki disease), 및 PEP 증후군으로도 알려져 있음)을 비롯한(이에 한정되지 않음) 암으로부터 유래된다.

[0239] 용어 "형질감염" 또는 "형질전환" 또는 "형질도입"은 외인성 핵산이 숙주 세포 내로 전달되거나 도입되는 프로세스를 지칭한다. "형질감염" 또는 "형질전환" 또는 "형질도입"된 세포는 외인성 핵산으로 형질감염, 형질전환, 또는 형질도입된 세포이다. 세포는 1차 대상체 세포 및 그 자손을 포함한다.

[0240] "특이적 결합"이라는 용어는 샘플에 존재하는 동족 결합 파트너(예를 들어, T 세포 상에 존재하는 자극 및/또는 공동자극 분자) 단백질을 인식하고 이와 결합하지만, 샘플 내의 다른 분자에 대한 인식 또는 결합은 실질적으로 없는 항체 또는 리간드를 지칭한다.

[0241] 본원에서 사용되는 용어 "조절 가능한 키메라 항원 수용체(RCAR)"는 면역 이펙터 세포 내에 존재할 때 표적 세포(일반적으로, 암세포)에 대한 특이성 및 세포내 신호 생성을 세포에 제공하는 폴리펩티드(가장 단순한 구현예에서 일반적으로 2개의 폴리펩티드)의 세트를 지칭한다. 일부 구현예에서, RCAR은 적어도 세포외 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 CAR 분자와 관련하여 본원에 정의된 바와 같은 자극 분자 및/또는 공동자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포질 신호전달 도메인(본원에서 "세포내 신호전달 도메인"으로도 지칭됨)을 포함한다. 일부 구현예에서, RCAR에서 폴리펩티드의 세트는 서로 인접하지 않고, 예를 들어 상이한 폴리펩티드 쇄 내에 존재한다. 일부 구현예에서, RCAR은 이량체화 분자의 존재시 폴리펩티드를 서로 커플링시킬 수 있는, 예를 들어 항원 결합 도메인을 세포내 신호전달 도메인에 커플링시킬 수 있는 이량체화 스위치를 포함한다. 일부 구현예에서, RCAR은 본원에 기재된 바와 같은 세포(예를 들어, 면역 이펙터 세포), 예를 들어 RCAR-발현 세포(본원에서 "RCARX 세포"로도 지칭됨)에서 발현된다. 일부 구현예에서, RCARX 세포는 T 세포이고, RCART 세포로서 지칭된다. 일부 구현예에서, RCARX 세포는 NK 세포이고, RCARN 세포로서 지칭된다. RCAR은 RCAR-발현 세포에게 표적 세포, 일반적으로 암세포에 대한 특이성, 및 조절 가능한 세포내 신호 생성 또는 증식을 제공할 수 있고, 이는 RCAR-발현 세포의 면역 이펙터 특성을 최적화할 수 있다. 구현예에서, RCAR 세포는 적어도 부분적으로, 항원 결합 도메인에 의존하여, 항원 결합 도메인에 의해 결합된 항원을 포함하는 표적 세포에 대한 특이성을 제공한다.

[0242] 본원에서 사용되는 용어 "막 앵커" 또는 "막 테더링 도메인"은 세포외 또는 세포내 도메인을 원형질막에 고정시키기에 충분한 폴리펩티드 또는 모이어티, 예를 들어 미리스토일 기를 지칭한다.

[0243] 본원에서 사용되는 용어 "스위치 도메인"은, 예를 들어 RCAR을 언급하는 경우, 이량체화 분자의 존재하에 또 다른 스위치 도메인과 회합하는 개체, 일반적으로 폴리펩티드 기반 개체를 지칭한다. 회합은 제1 스위치 도메인에 연결된, 예를 들어 융합된 제1 개체, 및 제2 스위치 도메인에 연결된, 예를 들어 융합된 제2 개체의 기능적 커플링을 생성한다. 제1 및 제2 스위치 도메인은 이량체화 스위치로 총칭된다. 구현예에서, 제1 및 제2 스위치 도메인은 서로 동일하고, 예를 들어 동일한 1차 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드이고, 동종이량체화 스위치로 총칭된다. 구현예에서, 제1 및 제2 스위치 도메인은 서로 상이하고, 예를 들어 서로 다른 1차 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드이고, 이종이량체화 스위치로 총칭된다. 구현예에서, 스위치는 세포 내에 존재한다. 구현예에서, 스위치는 세포 외에 존재한다. 구현예에서, 스위치 도메인은 폴리펩티드 기반의 개체, 예를 들어 FKBP 또는 FRB 기반의 것이고, 이량체화 분자는 소분자, 예를 들어 라파로그(rapalogue)이다. 구현예에서, 스위치 도메인은 폴리펩티드 기반의 개체, 예를 들어 myc 펩티드에 결합하는 scFv이고, 이량체화 분자는 폴리펩티드, 이의 단편, 또는 폴리펩티드의 다량체, 예를 들어 myc 리간드 또는 하나 이상의 myc scFv에 결합하는 myc 리간드의 다량체이다. 구현예에서, 스위치 도메인은 폴리펩티드 기반의 개체, 예를 들어 myc 수용체이고, 이량체화 분자는 항체 또는 이의 단편, 예를 들어 myc 항체이다.

[0244] 본원에서 사용되는 용어 "이량체화 분자"는, 예를 들어 RCAR을 언급하는 경우, 제1 스위치 도메인과 제2 스위치 도메인의 회합을 촉진하는 분자를 지칭한다. 구현예에서, 이량체화 분자는 대상체에서 자연 발생되지 않거나, 또는 유의미한 이량체화를 초래할 농도로 발생되지 않는다. 구현예에서, 이량체화 분자는 소분자, 예를 들어 라파마이신 또는 라파로그, 예를 들어 RAD001이다.

[0245] 용어 "생물학적 등가"는 기준 용량 또는 기준량의 기준 화합물(예를 들어, RAD001)에 의해 생성되는 효과와 동등한 효과를 생성하는 데 필요한, 기준 화합물(예를 들어, RAD001) 이외의 제제의 양을 의미한다. 일부 구현예에서, 효과는 예를 들어 P70 S6 키나제 억제에 의해 측정되거나, 예를 들어 생체내 또는 시험관내 분석에 의해 평가되거나, 예를 들어 본원에 기재된 분석, 예를 들어 Boulay 분석, 또는 웨스턴 블롯에 의한 포스포릴화 S6 수준의 측정에 의해 측정되는 mTOR 억제 수준이다. 일부 구현예에서, 효과는 세포 분류에 의해 측정되는 PD-1 양성/PD-1 음성 T 세포 비의 변경이다. 일부 구현예에서, mTOR 억제제의 생물학적 등가의 양 또는 용량은 기준 용량 또는 기준량의 기준 화합물에 의해 달성되는 수준과 동일한 수준의 P70 S6 키나제 억제를 달성하는 양 또는 용량이다. 일부 구현예에서, mTOR 억제제의 생물학적 등가의 양 또는 용량은 기준 용량 또는 기준량의 기준 화합물에 의해 달성되는 수준과 동일한 수준의 PD-1 양성/PD-1 음성 T 세포 비의 변경을 달성하는 양 또는 용량이다.

[0246] 용어 "낮은, 면역 강화 용량"은, mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어 RAD001 또는 라파마이신, 또는 촉매적 mTOR 억제제와 함께 사용된 경우, 예를 들어 P70 S6 키나제 활성의 억제에 의해 측정시, mTOR 활성을 부분적으로 억제하지만 완전히 억제하지는 않는 mTOR 억제제의 용량을 지칭한다. 예를 들어 P70 S6 키나제의 억제에 의해 mTOR 활성을 평가하는 방법이 본원에서 논의된다. 상기 용량은 완전한 면역 억제를 초래하기에는 불충분하지만, 면역 반응을 강화하기에는 충분하다. 일부 구현예에서, 낮은, 면역 강화 용량의 mTOR 억제제는 PD-1 양성 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포 수의 감소, 및/또는 PD-1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포 수의 증가, 또는 PD-1 음성 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)/PD-1 양성 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포) 비의 증가를 초래한다.

[0247] 일부 구현예에서, 낮은, 면역 강화 용량의 mTOR 억제제는 나이브 T 세포 수의 증가를 초래한다. 일부 구현예에서, 낮은, 면역 강화 용량의 mTOR 억제제는

[0248] 예를 들어 기억 T 세포, 예를 들어 기억 T 세포 전구체 상의 마커: CD62Lhigh, CD127high, CD27+, 및 BCL2 중 하나 이상의 발현의 증가;

[0249] 예를 들어 기억 T 세포, 예를 들어 기억 T 세포 전구체 상의 KLRG1의 발현의 감소; 및

[0250] 기억 T 세포 전구체, 예를 들어 CD62Lhigh의 증가, CD127high의 증가, CD27+의 증가, KLRG1의 감소, 및 BCL2의 증가 특성의 임의의 하나 또는 조합을 나타내는 세포 수의 증가

[0251] 중 하나 이상을 초래하고,

[0252] 상기 임의의 변화는, 예를 들어 비치료 대상체와 비교하여, 예를 들어 적어도 일시적으로 발생한다.

[0253] 본원에서 사용되는 "불응성"은 치료에 반응하지 않는 질환, 예를 들어 암을 지칭한다. 구현예에서, 불응성 암은 치료 전 또는 치료 시작시에 치료에 저항성일 수 있다. 다른 구현예에서, 불응성 암은 치료 중에 저항성이 될 수 있다. 불응성 암은 저항성 암이라고도 한다.

[0254] 본원에서 사용되는 "재발성" 또는 "재발"은 개선 또는 반응성의 기간 후, 예를 들어 요법, 예를 들어 암 요법의 선행 치료 후, 질환(예를 들어, 암) 또는 암과 같은 질환의 징후 및 증상의 재출현을 지칭한다. 예를 들어, 반응성 기간은 특정 역치 미만, 예를 들어 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 미만으로 떨어진 암세포 수준을 수반할 수 있다. 재출현은 특정 역치 초과, 예를 들어 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 초과로 상승한 암세포 수준을 수반할 수 있다.

[0255] 일부 구현예에서, 요법의 "반응자"는 치료를 받은 후 완전 반응, 매우 좋은 부분 반응, 또는 부분 반응을 보이는 대상체일 수 있다. 일부 구현예에서, 요법의 "비반응자"는 치료를 받은 후 경미한 반응, 안정성 질환, 또는 진행성 질환이 있는 대상체일 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 다발성 골수종을 갖고 있으며, 다발성 골수종 요법에 대한 대상체의 반응은 예를 들어 전체가 본원에 참조로 포함되는 문헌[Kumar, et al., Lancet Oncol. 17, e328-346 (2016)]에 개시된 바와 같은 IMWG 2016 기준에 따라 결정된다.

[0256] 범위: 본 개시내용 전반에 걸쳐, 본 발명의 다양한 구현예는 범위 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식의 기재는 단지 편의와 간결함을 위한 것이며 본 발명의 범위에 대한 융통성 없는 제한으로 해석되어서는 안 된다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 범위의 기재는 모든 가능한 하위범위와, 그 범위 내의 개별 수치를 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 기재는 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 하위범위와, 그 범위 내의 개별 숫자, 예를 들어 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3, 및 6을 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 또 다른 예로서, 95~99% 동일성과 같은 범위는 95%, 96%,

97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 것을 포함하고, 96~99%, 96~98%, 96~97%, 97~99%, 97~98%, 및 98~99% 동일성과 같은 하위범위를 포함한다. 이는 범위의 폭에 관계없이 적용된다.

[0257] 본원에서 사용되는 용어 "유전자 편집 시스템"은 표적으로 하는 게놈 DNA의 부위에서 또는 그 근처에서 하나 이상의 핵산의 변경, 예를 들어 결실을 유도하고 초래하는 시스템, 예를 들어 하나 이상의 분자를 지칭한다. 유전자 편집 시스템은 당업계에 알려져 있으며, 하기에서 더 자세히 설명된다.

[0258] 용어 "동족 항원 분자"는 본원에 기재된 임의의 항원을 지칭한다. 일부 구현예에서, 이는 CAR 폴리펩티드, 예를 들어 본원에 기재된 임의의 표적 CAR 분자에 의해 결합된(예를 들어, 인식되거나 표적화된) 항원을 지칭한다. 일부 구현예에서, 이는 본원에 기재된 암 관련 항원을 지칭한다. 일부 구현예에서, 동족 항원 분자는 재조합 분자이다.

[0259] 본원에 정의된 기, 라디칼, 또는 모이어티에서, 기 앞에 탄소 원자의 수가 종종 명시되며, 예를 들어 (C_1-C_{10})알킬은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기 또는 라디칼을 의미한다. 일반적으로, 둘 이상의 하위기를 포함하는 기의 경우, 마지막에 명명된 기가 라디칼 부착점으로, 예를 들어 "알킬아릴"은 화학식 알킬-아릴-의 1가 라디칼을 의미하는 반면, "아릴알킬"은 화학식 아릴-알킬-의 1가 라디칼을 의미한다. 또한, 2가 라디칼이 적절한 경우 1가 라디칼을 지정하는 용어의 사용은 각각의 2가 라디칼을 지정하는 것으로 해석되어야 하며, 그 반대의 경우도 마찬가지이다. 달리 명시되지 않는 한, 용어의 통상적인 정의가 우선하고, 모든 화학식 및 기에서 통상적인 안정한 원자가가 추정되고 달성된다. 단수 명사는 하나 이상(예를 들어, 적어도 하나)의 해당 대상물을 나타낸다. 예를 들어, "요소"는 하나 이상의 요소를 의미한다.

[0260] 용어 "및/또는"은 달리 나타내지 않는 한, "및" 또는 "또는"을 의미한다.

[0261] "임의로 치환된"이란 용어는 주어진 화학 모이어티(예를 들어, 알킬기)가 다른 치환기(예를 들어, 헤테로원자)에 결합될 수 있음(단, 결합될 필요는 없음)을 의미한다. 예를 들어, 임의로 치환된 알킬기는 완전 포화 알킬쇄(예를 들어, 순수한 탄화수소)일 수 있다. 대안적으로, 동일한 임의로 치환된 알킬기는 수소와는 다른 치환기를 가질 수 있다. 예를 들어, 임의로 치환된 알킬기는 쇄를 따라 임의의 지점에서 할로겐 원자, 하이드록실기, 또는 본원에 기재된 임의의 다른 치환기에 결합될 수 있다. 따라서, "임의로 치환된"이란 용어는 주어진 화학 모이어티가 다른 작용기를 함유할 가능성이 있지만 반드시 추가 작용기를 가질 필요는 없음을 의미한다. 기재된 기의 임의적 치환에 사용되는 적합한 치환기는 옥소, -OH, -CN, -COOH, $-CH_2CN$, $-O-(C_1-C_6)$알킬, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, $-O-(C_2-C_6)$알케닐, $-O-(C_2-C_6)$알키닐, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, -OH, $-OP(O)(OH)_2$, $-OC(O)(C_1-C_6)$알킬, $-C(O)(C_1-C_6)$알킬, $-OC(O)O(C_1-C_6)$알킬, $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6)$알킬), $-N((C_1-C_6)$알킬$)_2$, $-NHC(O)(C_1-C_6)$알킬, $-C(O)NH(C_1-C_6)$알킬, $-S(O)_2(C_1-C_6)$알킬, $-S(O)NH(C_1-C_6)$알킬, 및 $S(O)N((C_1-C_6)$알킬$)_2$를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 치환기 자체는 임의로 치환될 수 있다. 본원에서 사용되는 "임의로 치환된"은 치환 또는 비치환을 나타내기도 하며, 그 의미는 하기와 같다.

[0262] 용어 "치환"은 명시된 기 또는 모이어티가 1개 이상의 적합한 치환기를 가짐을 의미하며, 이때 치환기는 하나 이상의 위치에서 명시된 기 또는 모이어티에 연결될 수 있다. 예를 들어, 시클로알킬로 치환된 아릴은 시클로알킬이 결합에 의해, 또는 아릴과의 융합과 2개 이상의 공통 원자의 공유에 의해, 아릴의 1개의 원자에 연결됨을 나타낼 수 있다.

[0263] 용어 "비치환"은 명시된 기가 치환기를 갖지 않음을 의미한다.

[0264] 달리 구체적으로 정의하지 않는 한, "아릴"은 페닐, 바이페닐, 또는 나프틸과 같은 단환 또는 이환의 기를 비롯하여, 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 환형 방향족 탄화수소기를 의미한다. 2개의 방향족 고리를 포함하는 경우(이환 등), 아릴기의 방향족 고리는 임의로 단일 지점에서 연결되거나(예를 들어, 바이페닐), 또는 융합된다(예를 들어, 나프틸). 아릴기는 임의의 부착점에서 1개 이상의 치환기, 예를 들어 1 내지 5개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 예시적인 치환기는 -H, -할로겐, -CN, $-O-(C_1-C_6)$알킬, (C_1-C_6)알킬, $-O-(C_2-C_6)$알케닐, $-O-(C_2-C_6)$알키닐, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, -OH, $-OP(O)(OH)_2$, $-OC(O)(C_1-C_6)$알킬, $-C(O)(C_1-C_6)$알킬, $-OC(O)O(C_1-C_6)$알킬, NH_2, $NH((C_1-C_6)$알킬), $N((C_1-C_6)$알킬$)_2$, $-S(O)_2-(C_1-C_6)$알킬, $-S(O)NH(C_1-C_6)$알킬, 및 $S(O)N((C_1-C_6)$알킬$)_2$를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 치환기 자체는 임의로 치환된다. 또한, 2개의 융합 고리를 포함하는 경우 아릴기는 완전 포화 고리와 융합된 불포화 또는 부분 포화 고리를 임의로 갖는다. 이러한 아릴기의 예시적인 고리 시스템은 페닐, 바이페닐, 나프틸, 안트라세닐, 페날레닐, 페난트레닐, 인다닐, 인데닐,

테트라하이드로나프탈레닐, 테트라하이드로벤조아눌레닐 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0265] 달리 구체적으로 정의하지 않는 한, "헤테로아릴"은 N, O, 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는(나머지 고리 원자는 C), 5 내지 24개 고리 원자의 1가 단환 방향족 라디칼 또는 다환 방향족 라디칼을 의미한다. 본원에 정의된 헤테로아릴은 또한 헤테로원자가 N, O, 또는 S로부터 선택된 이환 헤테로방향족기를 의미한다. 방향족 라디칼은 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 독립적으로 임의로 치환된다. 예는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 피리딜, 피라졸릴, 피리미디닐, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피라지닐, 인돌릴, 티오펜-2-일, 퀴놀릴, 벤조피라닐, 이소티아졸릴 티아졸릴, 티아디아졸, 인다졸, 벤즈이미다졸릴, 티에노[3,2-b]티오펜, 트리아졸릴, 트리아지닐, 이미다조[1,2-b]피라졸릴, 푸로[2,3-c]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 인다졸릴, 피롤로[2,3-c]피리디닐, 피롤로[3,2-c]피리디닐, 피라졸로[3,4-c]피리디닐, 티에노[3,2-c]피리디닐, 티에노[2,3-c]피리디닐, 티에노[2,3-b]피리디닐, 벤조티아졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 인돌리노닐, 디하이드로벤조티오페닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조푸란, 크로마닐, 티오크로마닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 디하이드로벤조티아진, 디하이드로벤족사닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 1,6-나프티리디닐, 벤조[데]이소퀴놀리닐, 피리도[4,3-b][1,6]나프티리디닐, 티에노[2,3-b]피라지닐, 퀴나졸리닐, 테트라졸로[1,5-a]피리디닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리디닐, 이소인돌릴, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 피롤로[3,4-b]피리디닐, 피롤로[3,2-b]피리디닐, 이미다조[5,4-b]피리디닐, 피롤로[1,2-a]피리미디닐, 테트라하이드로피롤로[1,2-a]피리미디닐, 3,4-디하이드로-2H-1Δ^{2}-피롤로[2,1-b]피리미딘, 디벤조[b,d]티오펜, 피리딘-2-온, 푸로[3,2-c]피리디닐, 푸로[2,3-c]피리디닐, 1H-피리도[3,4-b][1,4]티아지닐, 벤조옥사졸릴, 벤조이속사졸릴, 푸로[2,3-b]피리디닐, 벤조티오페닐, 1,5-나프티리디닐, 푸로[3,2-b]피리딘, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리디닐, 벤조[1,2,3]트리아졸릴, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다지닐, 벤조[c][1,2,5]티아디아졸릴, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸, 1,3-디하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온, 3,4-디하이드로-2H-피라졸로[1,5-b][1,2]옥사지닐, 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리디닐, 티아졸로[5,4 d]티아졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아디아졸릴, 티에노[2,3-b]피롤릴, 3H-인돌릴, 및 이들의 유도체를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 또한, 2개의 융합 고리를 포함하는 경우, 본원에 정의된 아릴기는 완전 포화 고리와 융합된 불포화 또는 부분 포화 고리를 가질 수 있다. 이러한 헤테로아릴기의 예시적인 고리 시스템은 인돌리닐, 인돌리노닐, 디하이드로벤조티오페닐, 디하이드로벤조푸란, 크로마닐, 티오크로마닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 디하이드로벤조티아진, 3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀리닐, 2,3-디하이드로벤조푸란, 인돌리닐, 인돌릴, 및 디하이드로벤족사닐을 포함한다.

[0266] 할로겐 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 의미한다.

[0267] "알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소를 의미한다. (C_1-C_6)알킬기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 이소프로필, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 및 이소헥실을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0268] "알콕시"는 쇄에 말단 "O"를 함유하는, 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소, 예컨대 -O(알킬)을 의미한다. 알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, t-부톡시, 또는 펜톡시 기를 제한 없이 포함한다.

[0269] "알케닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 불포화 탄화수소를 의미한다. "알케닐"기는 쇄에 적어도 1개의 이중결합을 포함한다. 알케닐기의 이중결합은 다른 불포화기에 접합되거나 접합되지 않을 수 있다. 알케닐기의 예는 에테닐, 프로페닐, *n*-부테닐, 이소-부테닐, 펜테닐, 또는 헥세닐을 포함한다. 알케닐기는 비치환형 또는 치환형일 수 있고, 직쇄형 또는 분지쇄형일 수 있다.

[0270] "알키닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 불포화 탄화수소를 의미한다. "알키닐"기는 쇄에 적어도 1개의 삼중결합을 포함한다. 알케닐기의 예는 에티닐, 프로파길, *n*-부티닐, 이소-부티닐, 펜티닐, 또는 헥시닐을 포함한다. 알키닐기는 비치환형 또는 치환형일 수 있다.

[0271] "알킬렌" 또는 "알킬레닐"은 2가 알킬 라디칼을 의미한다. 상기 언급된 임의의 1가 알킬기는 알킬로부터 제2 수소 원자를 추출한 알칼렌일 수 있다. 본원에 정의된 바와 같이, 알킬렌은 (C_1-C_6)알킬렌일 수도 있다. 알킬렌은 추가로 (C_1-C_4)알킬렌일 수 있다. 일반적인 알킬렌기는 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH-$ 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0272] "시클로알킬" 또는 "카보시클릴"은 3 내지 18개의 탄소 원자를 함유하는 단환 또는 다환의 포화 또는 부분 포화 탄소 고리를 의미하며, 이때 고리 탄소 사이에 공유된 비편재화된 n개의 전자(방향족성)가 존재하지 않는다. 시

클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵타닐, 시클로옥타닐, 노르보라닐, 노르보레닐, 바이시클로[2.2.2]옥타닐, 또는 바이시클로[2.2.2]옥테닐, 및 이들의 유도체를 제한 없이 포함한다. (C_3-C_8)시클로알킬은 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬기이다. 시클로알킬기는 융합형(예컨대, 데칼린) 또는 가교형(예컨대, 노르보난)일 수 있다.

[0273] "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클로알킬"은 산소, 질소, 또는 황(O, N, 또는 S)으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자 및 탄소를 함유하는 포화 또는 부분 포화 단환 또는 다환 고리를 의미하며, 이때 고리 탄소 또는 헤테로원자 사이에 공유된 비편재화된 n개의 전자(방향족성)가 존재하지 않는다. 헤테로시클로알킬 고리 구조는 1개 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있다. 치환기 자체는 임의로 치환될 수 있다. 헤테로시클릴 고리의 예는 옥세타닐, 아제타디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 피라닐, 티오피라닐, 테트라하이드로피라닐, 디옥살리닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 S-옥사이드, 티오모르폴리닐 S-디옥사이드, 피페라지닐, 아제피닐, 옥세피닐, 디아제피닐, 트로파닐, 옥사졸리디노닐, 1,4-디옥사닐, 디하이드로푸라닐, 1,3-디옥솔라닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 디티올라닐, 및 호모트로파닐을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0274] "하이드록시알킬"은 1개 이상의 -OH 기로 치환된 알킬기를 의미한다. 하이드록시알킬기의 예는 HO-CH_2-, HO-CH_2CH_2-, 및 CH_2-CH(OH)-를 포함한다.

[0275] "할로알킬"은 1개 이상의 할로겐으로 치환된 알킬기를 의미한다. 할로알킬기의 예는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 트리클로로메틸 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0276] "할로알콕시"는 1개 이상의 할로겐으로 치환된 알콕시기를 의미한다. 할로알킬기의 예는 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 펜타플루오로에톡시, 트리클로로메톡시 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0277] "시아노"는 삼중결합에 의해 질소 원자에 연결된 탄소 원자를 갖는 치환기(예컨대, C≡N)를 의미한다.

[0278] "아미노"는 적어도 1개의 질소 원자를 함유하는 치환기(예컨대, NH_2)를 의미한다.

[0279] "알킬아미노"는 수소 중 하나가 알킬기로 대체된 아미노 또는 NH_2 기, 예컨대, -NH(알킬)을 의미한다. 알킬아미노기의 예는 메틸아미노(예컨대, -NH(CH_3)), 에틸아미노, 프로필아미노, 이소-프로필아미노, *n*-부틸아미노, *sec*-부틸아미노, *tert*-부틸아미노 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0280] "디알킬아미노"는 수소 둘 다가 알킬기로 대체된 아미노 또는 NH_2 기, 예컨대, -N(알킬)$_2$를 의미한다. 아미노기 상의 알킬기는 동일하거나 상이한 알킬기이다. 디알킬아미노기의 예는 디메틸아미노(예컨대, -N(CH_3)$_2$), 디에틸아미노, 디프로필아미노, 디이소-프로필아미노, 디-*n*-부틸아미노, 디-*sec*-부틸아미노, 디-*tert*-부틸아미노, 메틸(에틸)아미노, 메틸(부틸아미노) 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0281] "스피로시클로알킬" 또는 "스피로시클릴"은 두 고리가 단일 원자를 통해 연결된 카보젠(carbogenic) 이환 고리 시스템을 의미한다. 이 고리는 크기 및 속성이 상이할 수 있거나, 크기 및 속성이 동일할 수 있다. 예로는 스피로펜탄, 스피로헥산, 스피로헵탄, 스피로옥탄, 스피로노난, 또는 스피로데칸을 포함한다. 스피로사이클의 고리 중 하나 또는 둘 다는 다른 고리 탄소환, 헤테로환, 방향족, 또는 헤테로방향족 고리에 융합될 수 있다. (C_3-C_{12})스피로시클로알킬은 3 내지 12개 탄소 원자를 함유하는 스피로사이클이다.

[0282] "스피로헤테로시클로알킬" 또는 "스피로헤테로시클릴"은 고리 중 적어도 1개는, 탄소 원자 중 1개 이상이 헤테로원자로 치환될 수 있는(예컨대, 탄소 원자 중 1개 이상이 고리 중 적어도 1개의 헤테로원자로 치환될 수 있음) 헤테로사이클인 스피로사이클을 의미한다. 스피로헤테로사이클의 고리 중 하나 또는 둘 다는 다른 고리 탄소환, 헤테로환, 방향족, 또는 헤테로방향족 고리에 융합될 수 있다.

[0283] 용어 "ZBTB32"는 징크 핑거 및 BTB 도메인 함유 32이며, Rog, FAXF, FAZF, TZFP, ZNF538, 또는 징크 핑거 및 BTB 도메인 함유 단백질 32로도 알려져 있다. GenBank 수탁번호 NM_001316902.2, NM_001316903.2, 및 NM_014383.3은 예시적인 ZBTB32 뉴클레오티드 서열을 제공한다. GenBank 수탁번호 NP_055198.1, NP_001303831.1, 및 NP_001303832.1은 예시적인 ZBTB32 아미노산 서열을 제공한다.

[0284] 본원에서 사용되는 용어 "IL-15 수용체 분자"는 전장 천연 IL-15 수용체 알파(IL-15Ra)(예를 들어, 포유류 IL-15Ra, 예를 들어 인간 IL-15Ra, 예를 들어 GenBank 수탁번호 AAI21141.1), IL-15Ra의 기능적 단편, 또는 IL-

15Ra의 천연 야생형 폴리펩티드 또는 이의 단편에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 활성 변이체를 지칭한다. 일부 구현예에서, 변이체는 야생형 폴리펩티드 또는 이를 암호화하는 핵산의 유도체, 예를 들어 돌연변이체이다. 일부 구현예에서, IL-15Ra 변이체, 예를 들어 IL-15Ra의 활성 변이체는 야생형 IL-15Ra 폴리펩티드의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 활성을 갖는다. 일부 구현예에서, IL-15Ra 분자는 하나 이상의 번역후 변형을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 IL-15R과 IL-15Ra는 상호 교환 가능하다.

[0285] 본원에서 사용되는 용어 "IL-15 분자"는 전장 천연 IL-15(예를 들어, 포유류 IL-15, 예를 들어 인간 IL-15, 예를 들어 GenBank 수탁번호 AAI00963.1), IL-15의 기능적 단편, 또는 IL-15의 천연 야생형 폴리펩티드 또는 이의 단편에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 활성 변이체를 지칭한다. 일부 구현예에서, 변이체는 야생형 폴리펩티드 또는 이를 암호화하는 핵산의 유도체, 예를 들어 돌연변이체이다. 일부 구현예에서, IL-15 변이체, 예를 들어 IL-15의 활성 변이체는 야생형 IL-15 폴리펩티드의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 활성을 갖는다. 일부 구현예에서, IL-15 분자는 하나 이상의 번역후 변형을 포함한다.

[0286] 본원에서 사용되는 바와 같이, 사이토카인 분자의 "활성 변이체"는 예를 들어 당업계에서 인정되는 분석으로 측정시, 야생형 사이토카인의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 활성을 갖는 사이토카인 변이체를 지칭한다.

[0287] 본원의 조성물 및 방법의 다양한 구현예를 아래에 더욱 상세히 기술한다. 추가 정의는 명세서 전체에 걸쳐 명시되어 있다.

[0288] **ZBTB32**

[0289] 징크 핑거 및 BTB 도메인 함유 단백질 32는 인간에서 ZBTB32 유전자에 의해 암호화되는 단백질이다. ZBTB32 단백질은 판코니 빈혈 징크 핑거 단백질(FAZF), 고환 징크 핑거 단백질(TZFP), FANCC 상호작용 단백질(FAXP), 징크 핑거 단백질 538(ZNF538), GATA3 억제인자(ROG), 전골수구성 백혈병 징크 핑거, 및 zbtb16(PLZF)-유사 징크 핑거 단백질(PLZP)로도 알려져 있다. 이는 N-말단 BTB/POZ 도메인(IPR000210) 또는 SKP1/BTB/POZ 도메인(IPR011333), 및 3개의 C-말단 징크 핑거, Znf_C2H2_sf.(IPR036236), Znf_C2H2_유형 도메인(IPR013087), Znf_RING/FYVE/PHD 도메인(IPR013083)에 이은 추정 UBZ4 도메인을 포함한다(Rizzo et al. (2014) Biochemistry. 53 (37): 5895-906). 이는 Poxviruses and Zinc-finger(POZ) 및 Krueppel(POK) 단백질 계열의 구성원이며, 면역 세포 종양형성 또는 면역 세포 발달과 관련된 여러 화면에서 확인되었다(Hoatlin et al. (1999) Blood. 94 (11): 3737-47).

[0290] ZBTB32 단백질은 전사 억제자로 기능할 수 있다. 예를 들어, ZBTB32 단백질은 염색질에 히스톤 변형 효소를 보충하여 유전자 활성화에 영향을 미칠 수 있다(Yoon et al. Journal of Immunology. 189 (5): 2393-403). ZBTB32는 또한 핵수용체 공동억제제(NCoR) 및 히스톤 데아세틸라제(HDAC)와 같은 공동억제자를 표적 유전자에 보충할 수 있으며, 억제성 염색질 상태를 유도하고 Blimp-1과 같은 다른 단백질과 협력하여 유전자의 전사를 억제한다.

[0291] ZBTB32 단백질은 예를 들어 판코니 빈혈 보완군 C(Fancc), 티오레독신 상호작용 단백질(Txnip), 비타민 D3 상향조절 단백질 1(VDUP1), 징크 핑거 및 BTB 도메인 함유 단백질 16(Zbtb16), 징크 핑거 엘보우 관련 프롤린 도메인 단백질 2(Zpo2), 및 GATA 결합 단백질 2(GATA2) 및 GATA3를 포함하는 다수의 단백질과 상호작용할 수 있다(Hoatlin et al. (1999) Blood. 94 (11): 3737-47; Tsuzuki et al. (2002) Blood. 99: 3404-3410; Miaw et al (2000) Immunity. 12: 323-333).

[0292] ZBTB32 유전자는 활성화시 T 및 B 세포에서 발현되지만, 고환에서도 고도로 발현된다. ZBTB32의 발현은 자연 살해 세포에서 염증성 사이토카인에 의해 유도된다(Beaulieu et al. (2014). Nat Immunol. 15: 546-555). ZBTB32는 확산성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)에서 고도로 발현되며, MHC 클래스 II 트랜스활성화제(CIITA) 및 결과적으로 MHCII 유전자에 결합하고 이의 발현을 억제하는 것으로 보인다(Yoon et al. J Immunol (2012). 189: 2393-2403). Zpo2는 Zbtb32 매개 GATA3 억제를 통해 공격적인 유방암을 유발한다(Shahi et al. (2017). Proc Natl Acad Sci U S A. 114 (12): 3169-3174). ZBTB32는 DNA 메틸화 상관관계 네트워크에서 후보 바이오마커의 생존 분석을 기반으로 결장암에서도 확인된다. Zbtb32의 발현은 시스플라틴에 노출된 후 상향조절된다(Sourisseau et al. (2016). Cell Cycle. 15 (2): 295-302).

[0293] 본원에 개시된 임의의 조성물, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, ZBTB32 단백질은 서열번호 2265, 2267, 또

는 2269의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, ZBTB32 단백질은 서열번호 2265, 2267, 또는 2269의 아미노산 서열을 포함한다.

[0294] 본원에 개시된 임의의 조성물, 방법, 또는 용도의 일부 구현예에서, ZBTB32 단백질은 서열번호 2266, 2268, 또는 2270의 뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된다. 일부 구현예에서, ZBTB32 단백질은 서열번호 2266, 2268, 또는 2270의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된다.

[0295] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 면역 이펙터 세포, 예를 들어 CAR-발현 면역 이펙터 세포는 서열번호 2266, 2268, 또는 2270의 서열을 포함하는 핵산 서열, 예를 들어 이식유전자를 포함한다.

[0296] ***예시적인 ZBTB32 아미노산 및 뉴클레오티드 서열***

[0297] *이소형 1(전사 변이체 1)*

[0298] 아미노산: NP_055198.1 (서열번호 2265)

[0299] 1 mslppirlps pygsdrlvql aarlrpalcd tlitvgsqef pahslvlagv sqqlgrrgqw

[0300] 61 algegispst faqllnfvyg esvelqpgel rplqeaaral gvqsleeacw rargdrakkp

[0301] 121 dpglkkhqee pekpsrnper elgdpgekqk peqvsrtggr eqemlhkhsp prgrpemaga

[0302] 181 tqeaqqeqtr skekrlqapv gqrgadgkhg vltwlrenpg gseeslrklp gplppagslq

[0303] 241 tsvtprpswa eapwlvggqp alwsillmpp rygipfyhst pttgawqevw reqriplsln

[0304] 301 apkglwsqnq lassptpgs lpqgpaqlsp gemeesdqgh tgalatcagh edkagcpprp

[0305] 361 hpppappars rpyacsvcgk rfslkhqmet hyrvhtgekp fscslcpqrs rdfsamtkhl

[0306] 421 rthgaapyrc slcgagcpsl asmqahmrgh spsqlppgwt irstflysss rpsrpstspc

[0307] 481 cpssstt

[0308] 암호화 서열: NM_014383.3 (서열번호 2266)

[0309] 1 actcggcctt aagccgtcct gggtgtatgt gaggctgaaa gggaaggagg aacagggtct

[0310] 61 gggccgctgt gtgctctgcc gtcatctcta agaaacaacc ataccactga atgctactgt

[0311] 121 gtacttacaa accacactca tattcgtcac gtcatttcat cttcaccccc acctccaaat

[0312] 181 gaggcttgaa atgagatgag atgttcctcc ctccccttc aaccatggac ctcacactgt

[0313] 241 ggacttcctc ttagagcctc tgagttaggt acccaagcca aggcacaatg tccctgcccc

[0314] 301 ccataagact gcccagcccc tatggctctg atcggctggt acagctagca gccaggctcc

[0315] 361 ggccagcact ctgtgatact ctgatcaccg tagggagcca ggagttcccc gcccacagcc

[0316] 421 tggtgctagc aggtgtcagc cagcagctgg gccgcagggg ccagtgggct ctgggagaag

[0317] 481 gcatcagccc ttctaccttt gcccagctcc tgaactttgt gtatggggag agtgtagagc

[0318] 541 tgcagcctgg agagctaagg ccccttcagg aggcggccag ggccttggga gtgcagtccc

[0319] 601 tggaagaggc atgctggagg gctcgagggg acagggctaa aaagccagat ccaggcctga

[0320] 661 agaaacatca ggaggagcca gagaaaccct caaggaatcc tgagagagaa ctgggggacc

[0321] 721 ctggagagaa gcagaaacca gaacaggttt ctagaactgg tgggagagaa caggagatgt

[0322] 781 tgcacaagca ctcgccacca agaggcagac ccgagatggc aggagcaacg caggaggctc

[0323] 841 agcaggaaca gaccaggtca aaggagaaac gcctccaagc ccctgttggc caaaggggag

[0324] 901 cagatgggaa gcatggagtg ctcacgtggt tgagggaaaa tccaggggggc tctgaggaaa

[0325] 961 gtctgcgcaa gctccctggc ccccttcccc cagcaggctc cctgcaaacc agcgtcaccc

[0326] 1021 ctaggccctc gtgggctgag gcccccttggt tggtgggggg ccagcctgcc ctgtggagca

[0327] 1081 tcctgctgat gccgcccaga tatggcattc ccttctacca tagcaccccc accactggag

[0328] 1141 cctggcagga ggtctggcgg gaacagagga tcccactgtc cctaaatgcc cccaaagggc

[0329] 1201 tctggagcca gaaccagttg gcctcctcca gccctacccc aggttccctc ccccagggcc

[0330] 1261 ccgcacagct cagccctggg gagatggaag agtctgatca ggggcacaca ggcgcacttg

[0331] 1321 caacctgtgc gggtcatgag gacaaggcag gctgcccacc tcgcccgcac cctccccggg

[0332] 1381 cccctcctgc tcggtctcgg ccctatgcgt gctctgtctg tggaaagagg ttttcactca

[0333] 1441 agcatcagat ggagacgcac taccgagtcc acacaggaga gaagcccttc tcctgtagcc

[0334] 1501 tttgtcctca gcgctcccgg gacttctcgg ccatgaccaa gcacctgcgg acacacgggg

[0335] 1561 ccgctccgta ccgctgctcc ctgtgcgggg ccggctgtcc cagcctggcc tccatgcagg

[0336] 1621 cgcacatgcg cggtcactcg cccagccaac tcccgcccgg atggaccatc cgctccacct

[0337] 1681 tcctctactc ctcctcgagg ccgtctcggc cctcgacctc tccctgttgt ccttcttcct

[0338] 1741 ccaccacctg acggggtgtc ggtagcgtct tagccaagag tccaattaaa gaacgaaaag

[0339] 1801 cgggccggct cggcttctga cctggcaccg ctgctacggc ggcctagcaa attccgcccc

[0340] 1861 agaagcgccc caggaagggc gccgagtgcc ctctcctgga cgatcgcggg tcgcagaagc

[0341] 1921 ccaggccagc gagccctaca gagtgaggac actgaagtgt gcaggagcga aggttaacag

[0342] 1981 taggggagat tgtcgatctc atcaccataa taaagagttt cctgtgccct cccttca

[0343] *이소형 2(전사 변이체 2)*

[0344] 아미노산: NP_001303831.1 (서열번호 2267)

[0345] 1 mstpttgawq evwreqripl slnapkglws qnqlassspt pgslpqgpaq lspgemeesd

[0346] 61 qghtgalatc aghedkagcp prphpppapp arsrpyacsv cgkrfslkhq methyrvhtg

[0347] 121 ekpfscslcp qrsrdfsamt khlrthgaap yrcslcgagc pslasmqahm rghspsqlpp

[0348] 181 gwtirstfly sssrpsrpst spccpssstt

[0349] 암호화 서열: NM_001316902.2 (서열번호 2268)

[0350] 1 actcggcctt aagccgtcct gggtgtatgt gaggctgaaa gggaaggagg aacagggtct

[0351] 61 gggccgctgt gtgctctgcc gtcatctcta agaaacaacc ataccactga atgctactgt

[0352] 121 gtacttacaa accacactca tattcgtcac gtcatttcat cttcaccccc acctccaaat

[0353] 181 gagcaccccc accactggag cctggcagga ggtctggcgg gaacagagga tcccactgtc

[0354] 241 cctaaatgcc cccaaagggc tctggagcca gaaccagttg gcctcctcca gccctacccc

[0355] 301 aggttccctc ccccagggcc ccgcacagct cagccctggg gagatggaag agtctgatca

[0356] 361 ggggcacaca ggcgcacttg caacctgtgc gggtcatgag gacaaggcag gctgcccacc

[0357] 421 tcgcccgcac cctcccccgg cccctcctgc tcggtctcgg ccctatgcgt gctctgtctg

[0358] 481 tggaaagagg ttttcactca agcatcagat ggagacgcac taccgagtcc acacaggaga

[0359] 541 gaagcccttc tcctgtagcc tttgtcctca gcgctcccgg gacttctcgg ccatgaccaa

[0360] 601 gcacctgcgg acacacgggg ccgctccgta ccgctgctcc ctgtgcgggg ccggctgtcc

[0361] 661 cagcctggcc tccatgcagg cgcacatgcg cggtcactcg cccagccaac tcccgcccgg

[0362] 721 atggaccatc cgctccacct tcctctactc ctcctcgagg ccgtctcggc cctcgacctc

[0363] 781 tccctgttgt ccttcttcct ccaccacctg acggggtgtc ggtagcgtct tagccaagag

[0364] 841 tccaattaaa gaacgaaaag cgggccggct cggcttctga cctggcaccg ctgctacggc

[0365] 901 ggcctagcaa attccgcccc agaagcgccc caggaagggc gccgagtgcc ctctcctgga

[0366] 961 cgatcgcggg tcgcagaagc ccaggccagc gagccctaca gagtgaggac actgaagtgt

[0367] 1021 gcaggagcga aggttaacag taggggagat tgtcgatctc atcaccataa taaagagttt

[0368] 1081 cctgtgccct cccttca

[0369] *이소형 3(전사 변이체 3)*

[0370] 아미노산: NP_001303832.1 (서열번호 2269)

[0371] 1 meesdqghtg alatcaghed kagcpprphp ppapparsrp yacsvcgkrf slkhqmethy

[0372] 61 rvhtgekpfs cslcpqrsrd fsamtkhlrt hgaapyrcsl cgagcpslas mqahmrghsp

[0373] 121 sqlppgwtir stflysssrp srpstspccp ssstt

[0374] 암호화 서열: NM_001316903.2 (서열번호 2270)

[0375] 1 actcggcctt aagccgtcct gggtgtatgt gaggctgaaa gggaaggagg aacagggtct

[0376] 61 gggccgctgt gtgctctgcc gtcatctcta agaaacaacc ataccactga atgctactgt

[0377] 121 gtacttacaa accacactca tattcgtcac gtcatttcat cttcaccccc acctccaaat

[0378] 181 gagcaccccc accactggag cctggcagga ggtctggcgg gaacagaggt tccctccccc

[0379] 241 agggccccgc acagctcagc cctggggaga tggaagagtc tgatcagggg cacacaggcg

[0380] 301 cacttgcaac ctgtgcgggt catgaggaca aggcaggctg cccacctcgc ccgcaccctc

[0381] 361 ccccggcccc tcctgctcgg tctcggccct atgcgtgctc tgtctgtgga aagaggtttt

[0382] 421 cactcaagca tcagatggag acgcactacc gagtccacac aggagagaag cccttctcct

[0383] 481 gtagcctttg tcctcagcgc tcccgggact tctcggccat gaccaagcac ctgcggacac

[0384] 541 acggggccgc tccgtaccgc tgctccctgt gcggggccgg ctgtcccagc ctggcctcca

[0385] 601 tgcaggcgca catgcgcggt cactcgccca gccaactccc gcccggatgg accatccgct

[0386] 661 ccaccttcct ctactcctcc tcgaggccgt ctcggccctc gacctctccc tgttgtcctt

[0387] 721 cttcctccac cacctgacgg ggtgtcggta gcgtcttagc caagagtcca attaaagaac

[0388] 781 gaaaagcggg ccggctcggc ttctgacctg gcaccgctgc tacggcggcc tagcaaattc

[0389] 841 cgccccagaa gcgccccagg aagggcgccg agtgccctct cctggacgat cgcgggtcgc

[0390] 901 agaagcccag gccagcgagc cctacagagt gaggacactg aagtgtgcag gagcgaaggt

[0391] 961 taacagtagg ggagattgtc gatctcatca ccataataaa gagtttcctg tgccctccct

[0392] 1021 tca

[0393] **유전자 편집 시스템**

[0394] 본 발명에 따르면, 유전자 편집 시스템을 ZBTB32 억제제로서 사용할 수 있다. 또한, ZBTB32 유전자를 표적화하는 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 구성요소를 암호화하는 핵산의 사용이 본 발명에 의해 고려된다.

[0395] *CRISPR/Cas9 유전자 편집 시스템*

[0396] 천연 CRISPR/Cas 시스템은 서열결정된 진정세균 게놈의 약 40% 및 서열결정된 고세균의 90%에서 발견된다. Grissa et al. (2007) BMC Bioinformatics 8: 172. 이러한 시스템은 플라스미드 및 파지와 같은 외래 유전 요소에 대한 내성을 부여하고 후천성 면역 형태를 제공하는 원핵 면역 시스템 유형이다. Barrangou et al. (2007) Science 315: 1709-1712; Marragini et al. (2008) Science 322: 1843-1845.

[0397] CRISPR/Cas 시스템은 마우스 또는 영장류와 같은 진핵생물에서의 유전자 편집(특정 유전자의 침묵화, 강화, 또는 변경)에 사용하기 위해 변형된 바 있다. Wiedenheft et al. (2012) Nature 482: 331-8. 이는 예를 들어 특별히 설계된 CRISPR 및 하나 이상의 적절한 Cas를 포함하는 플라스미드를 진핵 세포 내로 도입함으로써 달성된다.

[0398] 때때로 CRISPR 유전자좌로 불리는 CRISPR 서열은 교번 반복부 및 스페이서를 포함한다. 천연 CRISPR에서, 스페이서는 일반적으로 플라스미드 또는 파지 서열과 같은 박테리아 외래 서열을 포함하며; ZBTB32 유전자를 표적화하는 예시적인 CRISPR/Cas 시스템에서, 스페이서는 ZBTB32 유전자 서열, 또는 이의 조절 요소 서열로부터 유래된다.

[0399] CRISPR 유전자좌로부터의 RNA는 항시적으로 발현되고 작은 RNA로 프로세싱된다. 이들은 반복 서열에 의해 플랭킹된 스페이서를 포함한다. RNA는 RNA 또는 DNA 수준에서 외인성 유전 요소를 침묵시키도록 다른 Cas 단백질을 가이드한다. Horvath et al. (2010) Science 327: 167-170; Makarova et al. (2006) Biology Direct 1: 7. 따라서, 스페이서는 siRNA와 유사하게 RNA 분자의 주형 역할을 한다. Pennisi (2013) Science 341: 833-836.

[0400] 이들은 여러 다른 유형의 박테리아에서 자연적으로 발생하기 때문에, CRISPR의 정확한 배열 및 Cas 유전자와 그 생성물의 구조, 기능, 및 수는 종에 따라 다소 상이하다. Haft et al. (2005) PLoS Comput. Biol. 1: e60; Kunin et al. (2007) Genome Biol. 8: R61; Mojica et al. (2005) J. Mol. Evol. 60: 174-182; Bolotin et al. (2005) Microbiol. 151: 2551-2561; Pourcel et al. (2005) Microbiol. 151: 653-663; and Stern et al. (2010) Trends. Genet. 28: 335-340. 예를 들어 Cse(Cas 하위유형, E. 콜라이) 단백질(예를 들어, CasA)은 기능적 복합체인 Cascade를 형성하며, 이는 CRISPR RNA 전사체를 Cascade가 보유하는 스페이서-반복부 단위로 프로세싱한다. Brouns et al. (2008) *Science* 321: 960-964. 다른 원핵생물에서, Cas6은 CRISPR 전사체를 프로세싱한다. E. 콜라이에서의 CRISPR 기반 파지 불활성화는 Cascade 및 Cas3을 필요로 하지만, Cas1 또는 Cas2는 필요로 하지 않는다. 피로코쿠스 푸리오수스(Pyrococcus furiosus) 및 다른 원핵생물에서 Cmr(Cas RAMP 모듈) 단백질은 상보성 표적 RNA를 인식하고 절단하는 작은 CRISPR RNA와 기능적 복합체를 형성한다. 더 단순한 CRISPR 시스템은 이중 나선의 각 가닥에 대해 1개씩, 2개의 활성 절단 부위를 갖는 뉴클레아제인 단백질 Cas9에 의존한다. Cas9 및 변형된 CRISPR 유전자좌 RNA의 조합이 유전자 편집을 위한 시스템에서 사용될 수 있다. Pennisi (2013) Science 341: 833-836.

[0401] 따라서, CRISPR/Cas 시스템은 하나 이상의 핵산, ZBTB32 유전자, 또는 ZBTB32 유전자의 유전자 조절 요소의 변형, 예를 들어 결실, 또는 ZBTB32 유전자의 기능성 발현을 감소시키는 조기 정지의 도입을 위해 사용될 수 있다. CRISPR/Cas 시스템은 대안적으로 RNA 간섭처럼 사용되어, ZBTB32 유전자를 가역적인 방식으로 턴오프할 수 있다. 포유류 세포에서, 예를 들어 RNA는 Cas 단백질을 ZBTB32 유전자의 프로모터로 가이드하여, RNA 폴리머라제를 입체적으로 차단할 수 있다.

[0402] 진핵 세포에서의 유전자 편집을 위한 CRISPR/Cas 시스템은 전형적으로 (1) (게놈 DNA 표적 서열에 혼성화될 수 있는) 표적화 서열, 및 Cas, 예를 들어 Cas9 효소에 결합할 수 있는 서열을 포함하는 가이드 RNA 분자(gRNA), 및 (2) Cas, 예를 들어 Cas9 단백질을 포함한다. 표적화 서열, 및 Cas, 예를 들어 Cas9 효소에 결합할 수 있는 서열은 동일 분자 또는 상이한 분자 상에 배치될 수 있다. 상이한 분자 상에 배치될 경우, 각각은 예를 들어 혼성화를 통해 분자가 회합할 수 있게 하는 혼성화 도메인을 포함한다.

[0403] 본 발명의 예시적인 gRNA 분자는 하기 서열("n"은 (예를 들어, 본원(예를 들어, 표 3)에 기재된) 표적화 서열의 잔기를 지칭하며, 15~25개 뉴클레오티드, 예를 들어 20개 뉴클레오티드로 구성될 수 있음)을 갖는 제1 핵산:

[0404] nnnnnnnnnnnnnnnnnnnnGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG (서열번호 3022);

[0405] 및 하기 서열을 갖는 제2 핵산 서열을 포함한다(예를 들어, 이들로 구성된다):

[0406] AACUUACCAAGGAACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC(임의로 3' 말단에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개(예를 들어, 4 또는 7개, 또는 7개)의 추가 U 뉴클레오티드를 포함함)(서열번호 3024).

[0407] 제2 핵산 분자는 대안적으로 상기 서열의 단편으로 구성될 수 있고, 이러한 단편은 제1 핵산에 혼성화될 수 있다. 이러한 제2 핵산 분자의 예는 다음과 같다:

[0408] AACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC(임의로 3' 말단에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개(예를 들어, 4 또는 7개, 또는 7개)의 추가 U 뉴클레오티드를 포함함)(서열번호 3026).

[0409] 본 발명의 다른 예시적인 gRNA 분자는 하기 서열("n"은 (예를 들어, 본원(예를 들어, 표 3)에 기재된) 표적화 서열의 잔기를 지칭하며, 15~25개 뉴클레오티드, 예를 들어 20개 뉴클레오티드로 구성될 수 있음)을 갖는 제1 핵산:

[0410] nnnnnnnnnnnnnnnnnnnnGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC(서열번호 3028)(임의로 3' 말단에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개(예를 들어, 4 또는 7개, 또는 4개)의 추가 U 뉴클레오티드를 포함함). ZBTB32 유전자를 억제하는 인공 CRISPR/Cas 시스템은 당업계에 알려진 기술, 예를 들어 문헌[미국 공보 20140068797호, WO2015/048577, 및 Cong (2013) Science 339: 819-823]에 기재된 기술을 이용하여 생성될 수 있다. ZBTB32 유전자를 억제하는, 당업계에 알려진 다른 인공 CRISPR/Cas 시스템이 또한 생성될 수 있으며, 이는 예를 들어 문헌[Tsai (2014) Nature Biotechnol., 32:6 569-576, 미국 특허 8,871,445호; 8,865,406호; 8,795,965호; 8,771,945호; 및 8,697,359호]에 기술되어 있고, 이들 문헌의 내용은 전체가 본원에 참조로 포함된다. ZBTB32 유전자를 억제하는 이러한 시스템은 예를 들어 표적 유전자, 예를 들어 ZBTB32 유전자의 서열에 혼성화되는 표적화 서열을 포함하는 gRNA 분자를 포함하도록 CRISPR/Cas 시스템을 조작하여 생성될 수 있다. 구현예에서, gRNA는 표적 유전자, 예를 들어 ZBTB32 유전자의 15~25개 뉴클레오티드, 예를 들어 20개 뉴클레오티드에 완전 상보적인 표적화 서열을 포함한다. 구현예에서, 표적 유전자, 예를 들어 ZBTB32 유전자의 15~25개 뉴클레오티드, 예를 들어 20개 뉴클레오티드는 CRISPR/Cas 시스템의 Cas 단백질에 의해 인식되는 프로토스페이서 인접 모티프(PAM) 서열의 5'에 바로 인접해서 배치된다(예를 들어, 시스템이 S. 피오게네스 Cas9 단백질을 포함하는 경우, PAM 서열은 NGG를 포함하며, N은 A, T, G, 또는 C 중 임의의 것일 수 있다).

[0411] 일 구현예에서, CRISPR/Cas 시스템과 함께 외래 DNA, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CAR을 암호화하는 DNA가 세포 내에 도입될 수 있으며; 염색체 서열 및 외래 DNA의 서열에 따라, 이 프로세스는 CRISPR/Cas 시스템에 의해 표적화된 부위 또는 그 근처에, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CAR을 암호화하는 DNA를 통합하는 데 사용될 수 있다. 이론에 구애됨이 없이, 본원의 실시예에 나타낸 바와 같이, 이러한 통합은 ZBTB32 유전자의 파괴뿐만 아니라 CAR의 발현으로 이어질 수 있다. 이러한 외래 DNA 분자는 본원에서 "주형 DNA"로 지칭된다. 구현예에서, 주형 DNA는 분자 또는 관심 분자를 암호화하는(예를 들어, 본원에 기재된 CAR을 암호화하는) 주형 DNA의 핵산의 5', 3', 또는 5'과 3' 둘 다에 상동성 아암을 추가로 포함하며, 상기 상동성 아암은 표적 서열을 플랭킹하는 게놈 DNA 서열에 상보적이다.

[0412] 일구현예에서, 본 발명의 CRISPR/Cas 시스템은 Cas9, 예를 들어 S. 피오게네스 Cas9, 및 ZBTB32 유전자 서열에 혼성화되는 표적화 서열을 포함하는 gRNA를 포함한다. 일 구현예에서, CRISPR/Cas 시스템은 ZBTB32 유전자에 특이적인 gRNA를 암호화하는 핵산, 및 Cas 단백질, 예를 들어 Cas9, 예를 들어 S. 피오게네스 Cas9를 암호화하는 핵산을 포함한다. 일 구현예에서, CRISPR/Cas 시스템은 ZBTB32 유전자에 특이적인 gRNA, 및 Cas 단백질, 예를 들어 Cas9, 예를 들어 S. 피오게네스 Cas9를 암호화하는 핵산을 포함한다.

[0413] ***TALEN 유전자 편집 시스템***

[0414] TALEN은 TAL 이펙터 DNA 결합 도메인을 DNA 절단 도메인에 융합함으로써 인공적으로 생성된다. 전사 활성자-유사 이펙터(TALE)는 HLA 또는 TCR 유전자의 부분을 포함하는 임의의 목적하는 DNA 서열에 결합하도록 조작될 수 있다. 조작된 TALE를 DNA 절단 도메인과 조합함으로써, HLA 또는 TCR 서열을 포함하는 임의의 목적하는 DNA 서열에 특이적인 제한 효소가 생성될 수 있다. 이어서, 이들은 세포 내로 도입되어 게놈 편집에 사용될 수 있다. Boch (2011) Nature Biotech. 29: 135-6; and Boch et al. (2009) Science 326: 1509-12; Moscou et al. (2009) Science 326: 3501.

[0415] TALE는 잔토모나스(Xanthomonas) 박테리아에 의해 분비되는 단백질이다. DNA 결합 도메인은 제12 및 제13 아미노산을 제외하고, 반복적인 고도로 보존된 33~34개 아미노산 서열을 포함한다. 이들 2개의 위치는 매우 가변적으로, 특정 뉴클레오티드 인식과의 강한 상관관계를 보여준다. 따라서, 이들은 목적하는 DNA 서열에 결합하도록 조작될 수 있다.

[0416] TALEN을 생성하기 위해, TALE 단백질은 예를 들어 야생형 또는 돌연변이 FokI 엔도뉴클레아제인 뉴클레아제(N)에 융합된다. TALEN에서의 사용을 위해 FokI에 대한 여러 돌연변이가 만들어졌으며, 이들은 예를 들어 절단 특

이성 또는 활성을 개선한다. Cermak et al. (2011) Nucl. Acids Res. 39: e82; Miller et al. (2011) Nature Biotech. 29: 143-8; Hockemeyer et al. (2011) Nature Biotech. 29: 731-734; Wood et al. (2011) Science 333: 307; Doyon et al. (2010) Nature Methods 8: 74-79; Szczepek et al. (2007) Nature Biotech. 25: 786-793; 및 Guo et al. (2010) J. Mol. Biol. 200: 96.

[0417] FokI 도메인은 이량체로서 기능하며, 적절한 배향 및 간격으로 표적 게놈 내 부위에 대해 고유한 DNA 결합 도메인을 갖는 2개의 구성체를 필요로 한다. TALE DNA 결합 도메인과 FokI 절단 도메인 사이의 아미노산 잔기의 수와 2개의 개별 TALEN 결합 부위 사이의 염기의 수는 둘 다 높은 수준의 활성을 달성하기 위한 중요한 파라미터인 것으로 보인다. Miller et al. (2011) Nature Biotech. 29: 143-8.

[0418] 이중가닥 절단(DSB)을 생성하기 위해 세포 내에서, ZBTB32 유전자에 특이적인 TALEN이 사용될 수 있다. 복구 메커니즘이 비상동 말단 연결을 통해 절단을 부적절하게 복구하는 경우, 절단 부위에 돌연변이가 도입될 수 있다. 예를 들어, 부적절한 복구는 프레임 이동 돌연변이를 도입할 수 있다. 일 구현예에서, TALEN 시스템과 함께 외래 DNA, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CAR을 암호화하는 DNA가 세포 내에 도입될 수 있으며; 염색체 서열 및 외래 DNA의 서열에 따라, 이 프로세스는 TALEN에 의해 표적화된 부위 또는 그 근처에, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CAR을 암호화하는 DNA를 통합하는 데 사용될 수 있다. 이론에 구애됨이 없이, 본원의 실시예에 나타낸 바와 같이, 이러한 통합은 ZBTB32 유전자의 파괴뿐만 아니라 CAR의 발현으로 이어질 수 있다. 이러한 외래 DNA 분자는 본원에서 "주형 DNA"로 지칭된다. 구현예에서, 주형 DNA는 분자 또는 관심 분자를 암호화하는(예를 들어, 본원에 기재된 CAR을 암호화하는) 주형 DNA의 핵산의 5', 3', 또는 5'과 3' 둘 다에 상동성 아암을 추가로 포함하며, 상기 상동성 아암은 표적 서열을 플랭킹하는 게놈 DNA 서열에 상보적이다.

[0419] ZBTB32 유전자 내의 서열에 특이적인 TALEN은 모듈 구성요소를 사용하는 다양한 방식을 비롯하여 당업계에 알려진 임의의 방법을 사용하여 구성될 수 있다. Zhang et al. (2011) Nature Biotech. 29: 149-53; Geibler et al. (2011) PLoS ONE 6: e19509; US 8,420,782 ; US 8,470,973, 이들 내용은 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0420] ***징크 핑거 뉴클레아제***

[0421] "ZFN" 또는 "징크 핑거 뉴클레아제"는 목적하는 핵산 서열, 예를 들어 ZBTB32 유전자의 하나 이상의 핵산의 변형, 예를 들어 결실을 위해 사용될 수 있는 인공 뉴클레아제인 징크 핑거 뉴클레아제를 지칭한다.

[0422] TALEN과 마찬가지로, ZFN은 DNA-결합 도메인에 융합된 FokI 뉴클레아제 도메인(또는 이의 유도체)을 포함한다. ZFN의 경우, DNA-결합 도메인은 하나 이상의 징크 핑거를 포함한다. Carroll et al. (2011) Genetics Society of America 188: 773-782; 및 Kim et al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 1156-1160.

[0423] 징크 핑거는 하나 이상의 아연 이온에 의해 안정화된 작은 단백질 구조 모티프이다. 징크 핑거는 예를 들어 Cys2His2를 포함할 수 있고, 약 3-bp 서열을 인식할 수 있다. 특이성이 알려진 다양한 징크 핑거를 조합하여 약 6, 9, 12, 15, 또는 18-bp 서열을 인식하는 다중-핑거 폴리펩티드를 생성할 수 있다. 파지 디스플레이, 효모 1-하이브리드 시스템, 박테리아 1-하이브리드 및 2-하이브리드 시스템, 및 포유동물 세포를 비롯하여, 특정 서열을 인식하는 징크 핑거(및 이의 조합)를 생성하기 위한 다양한 선택 및 모듈 어셈블리 기술이 이용 가능하다.

[0424] TALEN과 마찬가지로, ZFN은 DNA를 절단하기 위해 이량체화되어야 한다. 따라서, 한 쌍의 ZFN이 비회문식 DNA 부위를 표적화하는 데 필요하다. 2개의 개별 ZFN은 DNA의 대향하는 가닥에 결합해야 하고, 이때 이들의 뉴클레아제는 적절하게 이격된다. Bitinaite et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 10570-5.

[0425] 또한 TALEN과 마찬가지로, ZFN은 DNA에 이중가닥 절단을 생성할 수 있고, 이는 부적절하게 복구되는 경우 프레임-시프트 돌연변이를 생성하여 세포 내 ZBTB32 유전자 발현의 감소로 이어질 수 있다. ZFN은 또한 ZBTB32 유전자를 돌연변이시키기 위해, 또는 표적화된 서열 부위 또는 그 근처에, CAR을 암호화하는 핵산을 도입하기 위해 상동성 재조합과 함께 사용될 수 있다. 상기에 논의된 바와 같이, CAR을 암호화하는 핵산은 주형 DNA의 일부로서 도입될 수 있다. 구현예에서, 주형 DNA는 분자 또는 관심 분자를 암호화하는(예를 들어, 본원에 기재된 CAR을 암호화하는) 주형 DNA의 핵산의 5', 3', 또는 5'과 3' 둘 다에 상동성 아암을 추가로 포함하며, 상기 상동성 아암은 표적 서열을 플랭킹하는 게놈 DNA 서열에 상보적이다.

[0426] ZBTB32 유전자 내의 서열에 특이적인 ZFN은 당업계에 알려진 임의의 방법을 사용하여 구성될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Provasi (2011) Nature Med. 18: 807-815; Torikai (2013) Blood 122: 1341-1349; Cathomen et al. (2008) Mol. Ther. 16: 1200-7; 및 Guo et al. (2010) J. Mol. Biol. 400: 96; 미국 특허 공보 2011/0158957; 및 미국 특허 공보 2012/0060230] 참조(이들 내용은 전체가 본원에 참조로 포함됨). 구현예에서, ZFN 유전자 편집 시스템은 또한 ZFN 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 구성요소를 암호화하는 핵산을 포함할 수 있다(예를

들어, ZBTB32 유전자에 표적화된 ZFN 유전자 편집 시스템).

[0427] 이론에 구애됨이 없이, ZBTB32 유전자를 표적화하는 유전자 편집 시스템(예를 들어, CRISPR/Cas 유전자 편집 시스템)의 사용은 예를 들어 절단된 ZBTB32 유전자의 발현을 일으키는 편집 이벤트를 유발함으로써 ZBTB32 유전자의 하나 이상의 기능의 조절(예를 들어, 억제)을 가능하게 할 수 있는 것으로 여겨진다. 다시, 이론에 구애됨이 없이, 이러한 절단된 ZBTB32 유전자 산물은 ZBTB32 유전자 산물의 하나 이상의 다른 기능(예를 들어, 촉매 기능)을 억제하면서, ZBTB32 유전자 산물의 하나 이상의 기능(예를 들어, 스캐폴딩 기능)을 보존할 수 있고, 따라서 바람직할 수 있다. 이와 관련하여 ZBTB32 유전자의 후기 엑손 또는 인트론을 표적화하는 유전자 편집 시스템이 특히 바람직할 수 있다. 일 양태에서, 본 발명의 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 후기 엑손 또는 인트론을 표적화한다. 일 양태에서, 본 발명의 유전자 편집 시스템은 엑손 8의 다운스트림의 엑손 또는 인트론을 표적화한다. 일 양태에서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 엑손 8 또는 엑손 9, 예를 들어 엑손 9를 표적화한다.

[0428] 이론에 구애됨이 없이, 다른 구현예에서, 예를 들어 표적화된 유전자에 조기 정지 코돈을 도입하여, 유전자 산물의 비발현, 또는 완전히 비기능적인 유전자 산물의 발현을 일으키기 위해, ZBTB32 유전자의 초기 엑손 또는 인트론을 표적화하는 것이 또한 바람직할 수 있다. 이와 관련하여 ZBTB32 유전자의 초기 엑손 또는 인트론을 표적화하는 유전자 편집 시스템이 특히 바람직할 수 있다. 일 양태에서, 본 발명의 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 초기 엑손 또는 인트론을 표적화한다. 일 양태에서, 본 발명의 유전자 편집 시스템은 엑손 4의 업스트림의 엑손 또는 인트론을 표적화한다. 구현예에서, 유전자 편집 시스템은 ZBTB32 유전자의 엑손 1, 엑손 2, 또는 엑손 3, 예를 들어 엑손 3을 표적화한다.

[0429] 이론에 구애됨이 없이, 다른 구현예에서, 유전자의 하나 이상의 이소형에 특이적이지만 유전자의 하나 이상의 다른 이소형에 영향을 주지 않는, ZBTB32 유전자의 서열을 표적화하는 것이 또한 바람직할 수 있다. 구현예에서, 촉매 도메인을 포함하는 ZBTB32 유전자의 이소형을 특이적으로 표적화하는 것이 바람직할 수 있다.

[0430] **이중가닥 RNA, 예를 들어 SiRNA 또는 ShRNA 억제제**

[0431] 본 발명에 따르면, 이중가닥 RNA("dsRNA"), 예를 들어 siRNA 또는 shRNA를 ZBTB32 억제제로서 사용할 수 있다. 또한, 상기 dsRNA 억제제를 암호화하는 핵산의 사용이 본 발명에 의해 고려된다.

[0432] 일 구현예에서, ZBTB32 유전자의 조절제(예를 들어, 억제제)는 ZBTB32 유전자 산물을 암호화하는 핵산, 예를 들어 ZBTB32 유전자 산물을 암호화하는 게놈 DNA 또는 mRNA에 특이적인 핵산, 예를 들어 dsRNA, 예를 들어 siRNA 또는 shRNA이다.

[0433] 본 발명의 일 양태는 ZBTB32 유전자 서열, 핵산 서열(예를 들어, ZBTB32 유전자 산물을 암호화하는 게놈 DNA 또는 mRNA)에 상보적인(예를 들어, 100% 상보적인) 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드, 예를 들어 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개의 연속 뉴클레오티드, 예를 들어 21개의 연속 뉴클레오티드를 포함하는 dsRNA, 예를 들어 siRNA 또는 shRNA를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부의 표적 서열 및/또는 shRNA 분자는 DNA로서 제시되지만, 분자가 여전히 RNA 간섭을 매개할 수 있는 한, 이러한 서열을 표적화하거나 이러한 서열을 포함하는 dsRNA 제제는 RNA, 또는 본원에 개시되고/되거나 당업계에 알려진 임의의 뉴클레오티드, 변형 뉴클레오티드 또는 치환물일 수 있음이 이해된다.

[0434] 일 구현예에서, ZBTB32 유전자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 암호화하는 핵산 분자는 ZBTB32 유전자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자가 발현되도록, 예를 들어 CAR-발현 세포 내에서 발현되도록 프로모터, 예를 들어 H1- 또는 U6-유래 프로모터에 작동 가능하게 연결된다. 예를 들어, 문헌[Tiscornia G., "Development of Lentiviral Vectors Expressing siRNA," Chapter 3, *Gene Transfer: Delivery and Expression of DNA and RNA* (eds. Friedmann and Rossi). Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, USA, 2007; Brummelkamp TR, et al. (2002) Science 296: 550-553; Miyagishi M, et al. (2002) Nat. Biotechnol. 19: 497-500] 참조. 일 구현예에서, ZBTB32 유전자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 암호화하는 핵산 분자는 CAR의 구성요소, 예를 들어 모든 구성요소를 암호화하는 핵산 분자를 포함하는 동일한 벡터, 예를 들어 렌티바이러스 벡터 상에 존재한다. 이러한 구현예에서, ZBTB32 유전자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 암호화하는 핵산 분자는 CAR의 구성요소, 예를 들어 모든 구성요소를 암호화하는 핵산에 대해 5' 또는 3', 벡터, 예를 들어 렌티바이러스 벡터 상에 위치한다. ZBTB32 유전자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 암호화하는 핵산 분자는 CAR의 구성요소, 예를 들어 모든 구성요소를 암호화하는 핵산과 동일하거나 상이한 방향으로 전사될 수 있다. 일 구현예에서, ZBTB32 유전자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 암호화하는 핵산 분자는 CAR의 구성요소, 예를 들어 모든

구성요소를 암호화하는 핵산 분자를 포함하는 벡터 이외의 벡터 상에 존재한다. 일 구현예에서, ZBTB32 유전자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 암호화하는 핵산 분자는 CAR-발현 세포 내에서 일시적으로 발현된다. 일 구현예에서, ZBTB32 유전자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 암호화하는 핵산 분자는 CAR-발현 세포의 게놈 내로 안정적으로 통합된다.

[0435] shRNA 서열을 암호화하는 핵산 서열의 예가 하기에 제공된다. 표적 서열은 ZBTB32 게놈 DNA(또는 주위 DNA) 내의 서열을 지칭한다. ZBTB32 shRNA를 암호화하는 핵산은 본 발명에 유용한 shRNA 분자를 암호화한다. 구현예에서, ZBTB32 억제제는 하기에 열거된 표적 서열에 특이적이거나, 이의 mRNA 상보체에 특이적인 siRNA 또는 shRNA이다.

[0436] **항체 분자, 예를 들어 단일도메인 항체**

[0437] 본 발명에 따르면, 항체 분자를 ZBTB32 억제제로서 사용할 수 있다. 또한, ZBTB32 유전자에 의해 암호화되는 단백질을 표적화하는 항체 분자를 암호화하는 핵산의 사용이 본 발명에 의해 고려된다.

[0438] 일부 구현예에서, ZBTB32 억제제는 나노바디로도 알려진 단일도메인 항체(sdAb)이다. 다른 구현예에서, ZBTB32 억제제는 단일도메인 항체를 암호화하는 핵산이다.

[0439] 단일도메인 항체는 상보성 결정 영역이 단일도메인 폴리펩티드의 일부인 항체를 포함할 수 있다. 예는 중쇄 항체, 천연적으로 경쇄가 결여된 항체, 통상적인 4쇄 항체로부터 유래된 단일도메인 항체, 조작된 항체, 및 항체로부터 유래된 것 이외의 단일도메인 스캐폴드를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 단일도메인 항체는 당해 분야의 임의의 항체, 또는 임의의 미래의 단일도메인 항체일 수 있다. 단일도메인 항체는 마우스, 인간, 낙타, 라마, 어류, 상어, 염소, 토끼, 및 소를 포함하는(이에 한정되지 않음) 임의의 종으로부터 유래될 수 있다. 본 발명의 다른 양태에 따르면, 단일도메인 항체는 경쇄가 없는 중쇄 항체로 알려진 천연 단일도메인 항체이다. 이러한 단일도메인 항체는, 예를 들어 WO 94/04678에 개시되어 있다. 명확성을 위해, 천연적으로 경쇄가 결여된 중쇄 항체로부터 유래된 이러한 가변 도메인은 4쇄 면역글로불린의 통상적인 VH와 구별하기 위해 본원에서 VHH 또는 나노바디로 알려져 있다. 이러한 VHH 분자는 낙타과 종으로부터, 예를 들어 낙타, 라마, 단봉낙타, 알파카 및 과나코에서 생성된 항체로부터 유래될 수 있다. 낙타과 이외의 다른 종이 천연적으로 경쇄가 결여된 중쇄 항체를 생성할 수 있고, 이러한 VHH는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0440] **키메라 항원 수용체(CAR)**

[0441] 일부 구현예에서, (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은) CAR 분자를 발현하고 ZBTB32의 감소된 발현 및/또는 감소된 생물학적 활성을 갖는 면역 이펙터 세포(예를 들어, 면역 이펙터 세포의 집단)의 제조 및 사용 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 예시적인 CAR 구성체는 선택적 리더 서열(예를 들어, 본원에 기재된 리더 서열), 항원 결합 도메인(예를 들어, 본원에 기재된 항원 결합 도메인), 힌지(예를 들어, 본원에 기재된 힌지 영역), 막관통 도메인(예를 들어, 본원에 기재된 막관통 도메인), 및 세포내 자극 도메인(예를 들어, 본원에 기재된 세포내 자극 도메인)을 포함한다. 일부 구현예에서, 예시적인 CAR 구성체는 선택적 리더 서열(예를 들어, 본원에 기재된 리더 서열), 세포외 항원 결합 도메인(예를 들어, 본원에 기재된 항원 결합 도메인), 힌지(예를 들어, 본원에 기재된 힌지 영역), 막관통 도메인(예를 들어, 본원에 기재된 막관통 도메인), 세포내 공동자극 신호전달 도메인(예를 들어, 본원에 기재된 공동자극 신호전달 도메인), 및/또는 세포내 1차 신호전달 도메인(예를 들어, 본원에 기재된 1차 신호전달 도메인)을 포함한다.

[0442] 본원에 기재된 CAR 분자의 일부일 수 있는 다양한 구성요소의 비제한적인 예의 서열이 **표 1** 및 **표 2**에 열거되어 있으며, 표에서 "aa"는 아미노산을 나타내고 "na"는 상응하는 펩티드를 암호화하는 핵산을 나타낸다.

표 1

CAR 의 다양한 구성요소에 대한 예시적인 서열

서열 번호 13	pGK 프로모터	AGCTTATGGTGCCCCAACCCCAACGCGGAAAAGGTTCCGTCGGGAC CCAAACGCGTCCCTGCGCCGACGAGACCCGCACCAAGGCCCTTTGC GTCGCCGCGGCTGGGACCCAGAGCGTGTAAGAAGTGCAGGCAAGC GTCGCAGTGGGCCTAGAAGCGGCGATGGGAACACCCGGGGGGCCG CTGCGAAGGACGAGGCGGGGATTCAGCCCTTCCAAGGAACGCCAAG CGCCGCACGGCCTGCACTATTTGCCTTCGGCGTGCAGAGTGATCATG GGAGCGTCTGCCTGTCGCGGTCCCTCGTTACCGTCGCGCGGCTGGCG CTACCCGACACCGGTTATCGCCGACGAGTCGTCCCGCGCGGCTCTCG TCGCCGGCCCTTCCCCGCCACGCCCTCCGCCCCACACCCCGCCATCA CACCCGGGACAAGGACGGGCGCGCCACAAGGCGTAAGACGTTCGG AGGCCTCGCGTGCAGCCGTCAGCCGAGGGAGCAACTGGCTTAGTGG CTGGAGAGAGGGGT
서열 번호 14	CTL019 scFv 뉴클레오티드 서열	GACATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGG AGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGTAAA TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAACTCCT GATCTACCATACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCT GGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTAATACG CTTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAGATCACAGGTG GCGGTGGCTCGGGCGGTGGTGGGTCGGGTGGCGGCGGATCTGAGGT GAAACTGCAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGC CTGTCCGTCACATGCACTGTCTCAGGGGTCTCATTACCCGACTATGG TGTAAGCTGGATTCGCCAGCCTCCACGAAAGGGTCTGGAGTGGCTG GGAGTAATATGGGGTAGTGAAACCACATACTATAATTCAGCTCTCA AATCCAGACTGACCATCATCAAGGACAACTCCAAGAGCCAAGTTTT CTTAAAAATGAACAGTCTGCAAACTGATGACACAGCCATTTACTAC TGTGCCAAACATTATTACTACGGTGGTAGCTATGCTATGGACTACTG GGGCCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA
서열 번호 15	CTL019 scFv 아미노산 서열	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIY HTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFG GGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVS GVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNS KSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS
서열 번호 23	P2A 뉴클레오티드 서열	GGAAGCGGAGCTACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACG TGGAGGAGAACCCTGGACCT
서열 번호 24	P2A 아미노산 서열	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
서열 번호 25	CTL019 전장 뉴클레오티드 서열	GACATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGG AGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGTAAA TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAACTCCT GATCTACCATACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCT GGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTAATACG CTTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAGATCACAGGTG GCGGTGGCTCGGGCGGTGGTGGGTCGGGTGGCGGCGGATCTGAGGT GAAACTGCAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGC CTGTCCGTCACATGCACTGTCTCAGGGGTCTCATTACCCGACTATGG TGTAAGCTGGATTCGCCAGCCTCCACGAAAGGGTCTGGAGTGGCTG GGAGTAATATGGGGTAGTGAAACCACATACTATAATTCAGCTCTCA AATCCAGACTGACCATCATCAAGGACAACTCCAAGAGCCAAGTTTT

[0443]

[0444]

		CTTAAAAATGAACAGTCTGCAAACTGATGACACAGCCATTTACTAC TGTGCCAAACATTATTACTACGGTGGTAGCTATGCTATGGACTACTG GGGCCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAACCACGACGCCAGCG CCGCGACCACCAACACCGGCGCCCACCATCGCGTCGCAGCCCCTGT CCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCA CACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGATATCTACATCTGGGCGCCCT TGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTT TACTGCAAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAAC CATTTATGAGACCAGTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAG CTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTGAGAGT GAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCA GAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTAC GATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAA AGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGC AGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAG GCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCT CAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCC CTGCCCCCTCGC
서열 번호 26	CTL019 전장 아미노산 서열	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIY HTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFG GGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVS GVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNS KSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSC RFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

표 2

CAR 의 다양한 구성요소의 예시적인 서열(aa - 아미노산 서열, na - 핵산 서열)

서열번호	종류	서열
서열번호 1014	EF-1 프로모터	CGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCC ACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCG GTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGT CGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGT ATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGT TTGCCGCCAGAACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGG CCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTACT TCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGCTTCGGGTT GGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCGCTTAAGGAGCCCC TTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCC GCCGCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTT TCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGA CGCTTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATC TGCACACTGGTATTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGG GCCCGTGCGTCCCAGCGCACATGTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCG AGCGCGGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCC GGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCCCGC CCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGCGTGAGCG GAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATG GAGGACGCGGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACA CAAAGGAAAAGGGCCTTTCCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGA CTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCT CGAGCTTTTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTT ATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTT AGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTTGCCCTT TTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGTGGTT CAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGA
서열번호 1015	리더 (aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARP
서열번호 1016	리더 (na)	ATGGCCCTGCCTGTGACAGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTG CTGCATGCCGCTAGACCC
서열번호 1017	리더 (na)	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTG CTCCACGCCGCTCGGCCC
서열번호 3204	리더 (aa)	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
서열번호 3205	리더 (na)	ATGCTTCTCCTGGTGACAAGCCTTCTGCTCTGTGAGTTACCACAC CCAGCATTCCTCCTGATCCCA
서열번호 3206	리더 (na)	ATGCTGCTGCTGGTGACCAGCCTGCTGCTGTGCGAGCTGCCCCAC CCCGCCTTTCTGCTGATCCCC
서열번호 1018	CD8 힌지 (aa)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD
서열번호 1019	CD8 힌지 (na)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCCACCAT CGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAG CGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGT GAT
서열번호 1020	Ig4 힌지 (aa)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM

[0445]

서열번호 1021	Ig4 힌지 (na)	GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCCGA GTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAA GGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAGGTGACCTGTGTGG TGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCC GGGAGGAGCAGTTCAATAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTG ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTG TAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCAGCATCGAGAAAACCA TCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAGCCCCAGGTGTACACC CTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCT GACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGG AGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCCG GCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTTA GCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAG AAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGCAAGATG
서열번호 1022	IgD 힌지 (aa)	RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKK KEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFT CFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNGSQSQHSRL TLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLL ASSDPPEAASWLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPP QPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLE VSYVTDH
서열번호 1023	IgD 힌지 (na)	AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCCAGGCATCTAGTGTTCCTAC TGCACAGCCCCAGGCAGAAGGCAGCCTAGCCAAAGCTACTACTG CACCTGCCACTACGCGCAATACTGGCCGTGGCGGGGAGGAGAAG AAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGAGGGAGACC AAGACCCCTGAATGTCCATCCCATACCCAGCCGCTGGGCGTCTA TCTCTTGACTCCCGCAGTACAGGACTTGTGGCTTAGAGATAAGG CCACCTTTACATGTTTCGTCGTGGGCTCTGACCTGAAGGATGCCC ATTTGACTTGGGAGGTTGCCGGAAAGGTACCCACAGGGGGGGTT GAGGAAGGGTTGCTGGAGCGCCATTCCAATGGCTCTCAGAGCCA GCACTCAAGACTCACCCTTCCGAGATCCCTGTGGAACGCCGGGA CCTCTGTCACATGTACTCTAAATCATCCTAGCCTGCCCCCACAGC GTCTGATGGCCCTTAGAGAGCCAGCCGCCCAGGCACCAGTTAAG CTTAGCCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGATCCCCCAGAGGCCGC CAGCTGGCTCTTATGCGAAGTGTCCGGCTTTAGCCCGCCCAACAT CTTGCTCATGTGGCTGGAGGACCAGCGAGAAGTGAACACCAGCG GCTTCGCTCCAGCCCGGCCCCCACCCCAGCCGGGTTCTACCACAT TCTGGGCCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCCAGCACCACCTAGCCCC CAGCCAGCCACATACACCTGTGTTGTGTCCCATGAAGATAGCAG GACCCTGCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCCTACGTGAC TGACCATT
서열번호 1024	GS 힌지/링커 (aa)	GGGGSGGGGS
서열번호 1025	GS 힌지/링커 (na)	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC
서열번호 1026	CD8 막관통 (TM) (aa)	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
서열번호 1027	CD8 막관통 (TM) (aa)	ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTC CTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGC

[0446]

서열번호 1028	CD8 TM (na)	ATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTG CTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGT
서열번호 1029	4-1BB 세포내 도메인 (aa)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
서열번호 1030	4-1BB 세포내 도메인 (na)	AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATT TATGAGACCAGTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCT GCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTG
서열번호 1031	4-1BB 세포내 도메인 (na)	AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTT CATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCAT GCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTG
서열번호 1032	CD27 (aa)	QRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP
서열번호 1033	CD27 (na)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACAT GACTCCCCGCCGCCCCGGGCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCT ATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC
서열번호 1034	CD3-제타 (aa)	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 1035	CD3-제타 (na)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGC AGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGA GAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGA GATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTG TACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTG AGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGA TGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACG ACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC
서열번호 1036	CD3-제타 (na)	CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCA GGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAG AGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGA AATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTG TACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCG AGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGA CGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATG ACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
서열번호 1037	CD3-제타 (aa)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 1038	CD3-제타 (na)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGC AGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGA GAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGA GATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTG TACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTG AGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGA TGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACG ACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC
서열번호 1039	링커	GGGGS
서열번호 1040	링커	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC
서열번호 1041	PD-1 세포외 도메인 (aa)	Pgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqp gqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpspspr pagqfqtlv

[0447]

서열번호 1042	PD-1 세포외 도메인 (na)	Cccggatggtttctggactctccggatcgcccgtggaatcccccaaccttctcaccggcactcttggttgtga ctgagggcgataatgcgaccttcacgtgctcgttctccaacacctccgaatcattcgtgctgaactggtaccg catgagcccgtcaaaccagaccgacaagctcgccgcgtttccggaagatcggtcgcaaccgggacagga ttgtcggttccgcgtgactcaactgccgaatggcagagacttccacatgagcgtggtccgcgctaggcgaa acgactccgggacctacctgtgcggagccatctcgctggcgcctaaggcccaaatcaaagagagcttgag ggccgaactgagagtgaccgagcgcagagctgaggtgccaactgcacatccatccccatcgcctcggcc tgcggggcagtttcagaccctggtc
서열번호 1043	PD-1 CAR (aa) (신호 포함)	Malpvtalllplalllhaarppgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrm spsnqtdklaafpedrsqpgqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslrae lrvterraevptahpspsprpagqfqtlvtttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfac diyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsr sadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeays eigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
서열번호 1044	PD-1 CAR (na)	Atggccctccctgtcactgccctgcttctccccctcgcactcctgctccacgccgctagaccacccggatg gtttctggactctccggatcgcccgtggaatcccccaaccttctcaccggcactcttggttgtgactgagggc gataatgcgaccttcacgtgctcgttctccaacacctccgaatcattcgtgctgaactggtaccgcatgagcc cgtcaaaccagaccgacaagctcgccgcgtttccggaagatcggtcgcaaccgggacaggattgtcggtt ccgcgtgactcaactgccgaatggcagagacttccacatgagcgtggtccgcgctaggcgaaacgactcc gggacctacctgtgcggagccatctcgctggcgcctaaggcccaaatcaaagagagcttgagggccgaa ctgagagtgaccgagcgcagagctgaggtgccaactgcacatccatccccatcgcctcggcctgcgggg cagtttcagaccctggtcacgaccactccggcgccgcgcccaccgactccggccccaactatcgcgagcc agcccctgtcgctgaggccggaagcatgccgccctgccgccggaggtgctgtgcatacccggggattgg acttcgcatgcgacatctacatttgggctcctctcgccggaacttgtggcgtgctccttctgtccctggtcatca ccctgtactgcaagcggggtcggaaaaagcttctgtacattttcaagcagcccttcatgaggcccgtgcaaa ccacccaggaggaggacggttgctcctgccggttccccgaagaggaagaaggaggttgcgagctgcgc gtgaagttctcccggagcgccgacgccccgcctataagcagggccagaaccagctgtacaacgaactg aacctgggacggcgggaagagtacgatgtgctggacaagcggcgcggccgggaccccgaaatgggcg ggaagcctagaagaaagaaccctcaggaaggcctgtataacgagctgcagaaggacaagatggccgag gcctactccgaaattgggatgaagggagagcggcggaggggaaaggggcacgacggcctgtaccaag gactgtccaccgccaccaaggacacatacgatgccctgcacatgcaggcccttcccccctcgc
서열번호 3200	링커	(Gly-Gly-Gly-Ser)n, 여기서 n = 1~10
서열번호 1010	링커	(Gly4 Ser)4
서열번호 1011	링커	(Gly4 Ser)3
서열번호 1012	링커	(Gly3Ser)
서열번호 1045	링커	ASGGGGSGGRASGGGGS
서열번호 1013	polyA	[a]50-5000
서열번호 1046	PD1 CAR (aa)	Pgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqp gqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpspspr pagqfqtlvtttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvi tlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynel nlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdgly qglstatkdtydalhmqalppr
서열번호 1047	ICOS 세포내 도메인 (aa)	TKKKYSSSVHDPNGEYMFMRAVNTAKKSRLTDVTL
서열번호 1048	ICOS 세포내 도메인 (na)	ACAAAAAAGAAGTATTCATCCAGTGTGCACGACCCTAACGGTGA ATACATGTTCATGAGAGCAGTGAACACAGCCAAAAAATCCAGAC TCACAGATGTGACCCTA

[0448]

서열번호 1049	ICOS TM 도메인 (aa)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDFW LPIGCAAFVVVCILGCILICWL
서열번호 1050	ICOS TM 도메인 (na)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCCACCAT CGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAG CGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGT GATTTCTGGTTACCCATAGGATGTGCAGCCTTTGTTGTAGTCTGC ATTTTGGGATGCATACTTATTTGTTGGCTT
서열번호 1051	CD28 세포내 도메인 (aa)	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS
서열번호 1052	CD28 세포내 도메인 (na)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACAT GACTCCCCGCCGCCCCGGGCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCT ATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC

[0449]

[0450] **CAR 항원 결합 도메인**

[0451] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인을 포함하는 CAR 분자의 부분은 종양 항원, 예를 들어 본원에 기재된 종양 항원을 표적화하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 CD19; CD123; CD22;

CD30; CD171; CS-1; C형 렉틴-유사 분자-1, CD33; 표피 성장 인자 수용체 변이체 III(EGFRvIII); 강글리오시드 G2(GD2); 강글리오시드 GD3; TNF 수용체 계열 구성원; B-세포 성숙 항원(BCMA); Tn 항원((Tn Ag) 또는 (GalNAc α-Ser/Thr)); 전립선-특이적 막 항원(PSMA); 수용체 티로신 키나제-유사 고아 수용체 1(ROR1); Fms-유사 티로신 키나제 3(FLT3); 종양 관련 당단백질 72(TAG72); CD38; CD44v6; 암배아성 항원(CEA); 상피세포 부착 분자(EPCAM); B7H3(CD276); KIT(CD117); 인터류킨-13 수용체 서브유닛 알파-2; 메소텔린; 인터류킨 11 수용체 알파(IL-11Ra); 전립선 줄기세포 항원(PSCA); 프로테아제 세린 21; 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGFR2); Lewis(Y) 항원; CD24; 혈소판-유래 성장 인자 수용체 베타(PDGFR-베타); 단계-특이적 배아 항원-4(SSEA-4); CD20; 폴레이트 수용체 알파; 수용체 티로신-단백질 키나제 ERBB2(Her2/neu); 뮤신 1, 세포 표면 관련(MUC1); 상피 성장 인자 수용체(EGFR); 신경세포 부착 분자(NCAM); 프로스타제(Prostase); 전립선 산 포스파타제(PAP); 돌연변이된 신장 인자 2(ELF2M); 에프린(Ephrin) B2; 섬유모세포 활성화 단백질 알파(FAP); 인슐린-유사 성장 인자 1 수용체(IGF-I 수용체), 탄산 탈수효소 IX(CAIX); 프로테아좀(프로좀, 마크로파인) 서브유닛, 베타형, 9(LMP2); 당단백질 100(gp100); 절단점 클러스터 영역(BCR)과 아벨슨 뮤린 백혈병 바이러스 종양유전자 상동체 1(Abl)로 이루어진 종양유전자 융합 단백질(bcr-abl); 티로시나제; 에프린 A형 수용체 2(EphA2); 푸코실 GM1; 시알릴 Lewis 부착 분자(sLe); 강글리오시드 GM3; 트랜스글루타미나제 5(TGS5); 고분자량 흑색종 관련 항원(HMWMAA); o-아세틸-GD2 강글리오시드(OAcGD2); 폴레이트 수용체 베타; 종양 내피 마커 1(TEM1/CD248); 종양 내피 마커 7-관련(TEM7R); 클라우딘(claudin) 6(CLDN6); 갑상선 자극 호르몬 수용체(TSHR); G 단백질 커플링된 수용체 클래스 C 그룹 5, 구성원 D(GPRC5D); 염색체 X 오픈 리딩 프레임 61(CXORF61); CD97; CD179a; 역형성 림프종 키나제(ALK); 폴리시알산; 태반-특이적 1(PLAC1); 글로보H 글리코세라미드(GloboH)의 육당류 부분; 유선 분화 항원(NY-BR-1); 유로플라킨 2(UPK2); A형 간염 바이러스 세포 수용체 1(HAVCR1); 아드레날린수용체 베타 3(ADRB3); 파넥신 3(PANX3); G 단백질 커플링된 수용체 20(GPR20); 림프구 항원 6 복합체, 유전자좌 K 9(LY6K); 후각 수용체 51E2(OR51E2); TCR 감마 대체 리딩 프레임 단백질(TARP); 빌름스 종양 단백질(WT1); 암/고환 항원 1(NY-ESO-1); 암/고환 항원 2(LAGE-1a); 흑색종 관련 항원 1(MAGE-A1); 염색체 12p에 위치한 ETS 전위-변이 유전자 6(ETV6-AML); 정자 단백질 17(SPA17); X 항원 계열, 구성원 1A(XAGE1); 안지오포이에틴 결합 세포 표면 수용체 2(Tie 2); 흑색종 암 고환 항원-1(MAD-CT-1); 흑색종 암 고환 항원-2(MAD-CT-2); Fos 관련 항원 1; 종양 단백질 p53(p53); p53 돌연변이체; 프로스테인; 서바이빙(surviving); 텔로머라제; 전립선 암종 종양 항원-1, T 세포 1에 의해 인식되는 흑색종 항원; 래트 육종(Ras) 돌연변이체; 인간 텔로머라제 역전사효소(hTERT); 육종 전위 절단점; 흑색종 아폽토시스 억제제(ML-IAP); ERG(막관통 프로테아제, 세린 2(TMPRSS2) ETS 융합 유전자); N-아세틸 글루코사미닐-트랜스퍼라제 V(NA17); 쌍 형성된 박스 단백질 Pax-3(PAX3); 안드로겐 수용체; 사이클린 B1; v-myc 조류 골수구종증 바이러스 종양유전자 신경모세포종 유래 상동체(MYCN); Ras 상동체 계열 구성원 C(RhoC); 티로시나제 관련 단백질 2(TRP-2); 시토크롬 P450 1B1(CYP1B1); CCCTC 결합 인자(징크 핑거 단백질)-유사, T 세포 3에 의해 인식되는 편평세포 암종 항원(SART3); 쌍 형성된 박스 단백질 Pax-5(PAX5); 프로아크로신 결합 단백질 sp32(OY-TES1); 림프구-특이적 단백질 티로신 키나제(LCK); A 키나제 앵커 단백질 4(AKAP-4); 활막 육종, X 절단점 2(SSX2); 진행성 당화 최종산물에 대한 수용체(RAGE-1); 신장 편재 1(RU1); 신장 편재 2(RU2); 레구마인(legumain); 인간 유두종 바이러스 E6(HPV E6); 인간 유두종 바이러스 E7(HPV E7); 장내 카복실 에스테라제; 돌연변이된 열충격 단백질 70-2(mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; 백혈구 관련 면역글로불린-유사 수용체 1(LAIR1); IgA 수용체의 Fc 단편(FCAR 또는 CD89); 백혈구 면역글로불린-유사 수용체 하위계열 A 구성원 2(LILRA2); CD300 분자-유사 계열 구성원 f(CD300LF); C형 렉틴 도메인 계열 12 구성원 A(CLEC12A); 골수 기질세포 항원 2(BST2); EGF-유사 모듈 함유 뮤신-유사 호르몬 수용체-유사 2(EMR2); 림프구 항원 75(LY75); 글리피칸(Glypican)-3(GPC3); Fc 수용체-유사 5(FCRL5); 또는 면역글로불린 람다-유사 폴리펩티드 1(IGLL1)에 결합한다.

[0452] 항원 결합 도메인은 단일클론 항체, 다클론 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 및 이의 기능적 단편(중쇄 가변 도메인(VH), 경쇄 가변 도메인(VL), 및 낙타과 유래 나노바디의 가변 도메인(VHH)과 같은 단일도메인 항체, 및 항원 결합 도메인으로서 기능하는 것으로 당업계에 알려진 대안적 스캐폴드, 예컨대 재조합 피브로넥틴 도메인, T 세포 수용체(TCR), 또는 이의 단편, 예를 들어 단일쇄 TCR 등을 포함하나 이에 한정되지 않음)을 포함하는(이에 한정되지 않음), 항원에 결합하는 임의의 도메인일 수 있다. 일부 예에서, 항원 결합 도메인은 CAR 분자가 궁극적으로 사용될 종과 동일한 종으로부터 유래되는 것이 유리하다. 예를 들어 인간에서 사용하기 위해, CAR 분자의 항원 결합 도메인이 항체 또는 항체 단편의 항원 결합 도메인에 대한 인간 또는 인간화 잔기를 포함하는 것이 유리할 수 있다.

[0453] 일 구현예에서, CD19 CAR은 문헌[미국 특허 8,399,645호; 미국 특허 7,446,190호; Xu et al., Leuk Lymphoma. 2013 54(2):255-260(2012); Cruz et al., Blood 122(17):2965-2973 (2013); Brentjens et al., Blood,

118(18):4817-4828 (2011); Kochenderfer et al., Blood 116(20):4099-102 (2010); Kochenderfer et al., Blood 122 (25):4129-39(2013); 또는 16th Annu Meet Am Soc Gen Cell Ther (ASGCT) (May 15-18, Salt Lake City) 2013, Abst 10](이들 문헌 각각은 전체가 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 CD19 CAR이다. 일 구현예에서, CD19에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 PCT 공보 WO2012/079000(전체가 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 CAR 분자, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 일 구현예에서, CD19에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[PCT 공보 WO2014/153270; Kochenderfer, J.N. et al., J. Immunother. 32 (7), 689-702 (2009); Kochenderfer, J.N., et al., Blood, 116 (20), 4099-4102 (2010); PCT 공보 WO2014/031687; Bejcek, Cancer Research, 55, 2346-2351, 1995; 또는 미국 특허 7,446,190호](이들 문헌 각각은 전체가 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 CAR 분자, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0454] 일 구현예에서, 메소텔린에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 PCT 공보 WO2015/090230에 기재된 항체, 항원 결합 단편, 또는 CAR 분자의 항원 결합 도메인, 예를 들어 CDR, scFv, 또는 VH 및 VL이거나 그로부터 유래될 수 있다(일 구현예에서, CAR 분자는 WO2015/090230(이의 내용은 전체가 본원에 포함됨)에 기재된 CAR 분자이다). 일부 구현예에서, 메소텔린에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 PCT 공보 WO1997/025068, WO1999/028471, WO2005/014652, WO2006/099141, WO2009/045957, WO2009/068204, WO2013/142034, WO2013/040557, 또는 WO2013/063419(이들 문헌 각각은 전체가 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 항체, 항원 결합 단편, 또는 CAR 분자의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR, scFv, 또는 VH 및 VL이거나 그로부터 유래된다.

[0455] 일 구현예에서, CD123에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 PCT 공보 WO2014/130635(이의 내용은 전체가 본원에 포함됨)에 기재된 항체, 항원 결합 단편, 또는 CAR 분자의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR, scFv, 또는 VH 및 VL이거나 그로부터 유래된다. 일 구현예에서, CD123에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 PCT 공보 WO2016/028896(이의 내용은 전체가 본원에 포함됨)에 기재된 항체, 항원 결합 단편, 또는 CAR 분자의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR, scFv, 또는 VH 및 VL이거나 그로부터 유래되고; 일부 구현예에서, CAR 분자는 WO2016/028896에 기재된 CAR 분자이다. 일 구현예에서, CD123에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 PCT 공보 WO1997/024373, WO2008/127735(예를 들어, 26292, 32701, 37716, 또는 32703의 CD123 결합 도메인), WO2014/138805(예를 들어, CSL362의 CD123 결합 도메인), WO2014/138819, WO2013/173820, WO2014/144622, WO2001/66139, WO2010/126066(예를 들어, Old4, Old5, Old17, Old19, New102, 또는 Old6 중 임의의 것의 CD123 결합 도메인), WO2014/144622, 또는 US2009/0252742(이들 문헌 각각은 전체가 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 항체, 항원 결합 단편, 또는 CAR 분자의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR, scFv, 또는 VL 및 VH이거나 그로부터 유래된다.

[0456] 일 구현예에서, CD22에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Haso et al., Blood, 121(7): 1165-1174 (2013); Wayne et al., Clin Cancer Res 16(6): 1894-1903 (2010); Kato et al., Leuk Res 37(1):83-88 (2013); Creative BioMart (creativebiomart.net): MOM-18047-S(P)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0457] 일 구현예에서, CS-1에 대한 항원 결합 도메인은 엘로투주맙(BMS)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다(예를 들어, 문헌[Tai et al., 2008, Blood 112(4):1329-37; Tai et al., 2007, Blood. 110(5):1656-63] 참조).

[0458] 일 구현예에서, CLL-1에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 PCT 공보 WO2016/014535(이의 내용은 전체가 본원에 포함됨)에 기재된 항체, 항원 결합 단편, 또는 CAR 분자의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR 또는 VH 및 VL이다. 일 구현예에서, CLL-1에 대한 항원 결합 도메인은 R&D, ebiosciences, Abcam에서 입수 가능한 항체, 예를 들어 PE-CLL1-hu 카탈로그 번호 353604(BioLegend); 및 PE-CLL1(CLEC12A) 카탈로그 번호 562566(BD)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0459] 일 구현예에서, CD33에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Bross et al., Clin Cancer Res 7(6):1490-1496 (2001)]에 기재된 항체(젬투주맙 오조가마이신, hP67.6), 문헌[Caron et al., Cancer Res 52(24):6761-6767 (1992)]에 기재된 항체(린투주맙, HuM195), 문헌[Lapusan et al., Invest New Drugs 30(3):1121-1131 (2012)]에 기재된 항체(AVE9633), 문헌[Aigner et al., Leukemia 27(5): 1107-1115 (2013)]에 기재된 항체(AMG330, CD33 BiTE), 문헌[Dutour et al., Adv hematol 2012:683065 (2012), 및 Pizzitola et al., Leukemia doi:10.1038/Lue.2014.62 (2014)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. CD33을 표적화하는 예시적인 CAR 분자는 본원에 기재되어 있으며, WO2016/014576, 예를 들어 WO2016/014576(전체가 참조로 포함됨)의 표 2에 제공된다.

[0460] 일 구현예에서, GD2에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Mujoo et al., Cancer Res. 47(4):1098-1104 (1987); Cheung et al., Cancer Res 45(6):2642-2649 (1985), Cheung et al., J Clin Oncol 5(9):1430-1440 (1987), Cheung et al., J Clin Oncol 16(9):3053-3060 (1998), Handgretinger et al., Cancer Immunol Immunother 35(3):199-204 (1992)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 일부 구현예에서, GD2에 대한 항원 결합 도메인은 mAb 14.18, 14G2a, ch14.18, hu14.18, 3F8, hu3F8, 3G6, 8B6, 60C3, 10B8, ME36.1, 및 8H9로부터 선택되는 항체의 항원 결합 부분이다(예를 들어, WO 2012033885, WO 2013040371, WO 2013192294, WO 2013061273, WO 2013123061, WO 2013074916, 및 WO201385552 참조). 일부 구현예에서, GD2에 대한 항원 결합 도메인은 미국 공보 20100150910호 또는 PCT 공보 WO 2011160119호에 기재된 항체의 항원 결합 부분이다.

[0461] 일 구현예에서, BCMA에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 WO 2012163805, WO200112812, 및 WO 2003062401에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 일부 구현예에서, 추가의 예시적인 BCMA CAR 구성체는 PCT 공보 WO2012/0163805(이의 내용은 전체가 본원에 참조로 포함됨)로부터의 항원 결합 도메인, 예를 들어 CDR, scFv, 또는 VH 및 VL 서열을 사용하여 생성된다. 일부 구현예에서, 추가의 예시적인 BCMA CAR 구성체는 PCT 공보 WO2016/014565(이의 내용은 전체가 본원에 참조로 포함됨)로부터의 항원 결합 도메인, 예를 들어 CDR, scFv, 또는 VH 및 VL 서열을 사용하여 생성된다. 일부 구현예에서, 추가의 예시적인 BCMA CAR 구성체는 PCT 공보 WO2014/122144(이의 내용은 전체가 본원에 참조로 포함됨)로부터의 항원 결합 도메인, 예를 들어 CDR, scFv, 또는 VH 및 VL 서열을 사용하여 생성된다. 일부 구현예에서, 추가의 예시적인 BCMA CAR 구성체는 PCT 공보 WO2016/014789(이의 내용은 전체가 본원에 참조로 포함됨)로부터의 CAR 분자, 및/또는 BCMA 결합 도메인(예를 들어, CDR, scFv, 또는 VH 및 VL 서열)을 사용하여 생성된다. 일부 구현예에서, 추가의 예시적인 BCMA CAR 구성체는 PCT 공보 WO2014/089335(이의 내용은 전체가 본원에 참조로 포함됨)로부터의 CAR 분자, 및/또는 BCMA 결합 도메인(예를 들어, CDR, scFv, 또는 VH 및 VL 서열)을 사용하여 생성된다. 일부 구현예에서, 추가의 예시적인 BCMA CAR 구성체는 PCT 공보 WO2014/140248(이의 내용은 전체가 본원에 참조로 포함됨)로부터의 CAR 분자, 및/또는 BCMA 결합 도메인(예를 들어, CDR, scFv, 또는 VH 및 VL 서열)을 사용하여 생성된다.

[0462] 일 구현예에서, Tn 항원에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[US 2014/0178365, US8,440,798, Brooks et al., PNAS 107(22):10056-10061 (2010), 및 Stone et al., OncoImmunology 1(6):863-873(2012)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0463] 일 구현예에서, PSMA에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Parker et al., Protein Expr Purif 89(2):136-145 (2013), US 20110268656]에 기재된 항체(J591 ScFv); 문헌[Frigerio et al, European J Cancer 49(9):2223-2232 (2013)]에 기재된 항체(scFvD2B); WO 2006125481에 기재된 항체(mAbs 3/A12, 3/E7 및 3/F11) 및 단일쇄 항체 단편(scFv A5 및 D7)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0464] 일 구현예에서, ROR1에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Hudecek et al., Clin Cancer Res 19(12):3153-3164 (2013); WO 2011159847; 및 US20130101607]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0465] 일 구현예에서, FLT3에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 WO 2011076922, US5777084, EP0754230, US20090297529에 기재된 항체, 및 여러 상업적 카탈로그의 항체(R&D, ebiosciences, Abcam)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0466] 일 구현예에서, TAG72에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Hombach et al., Gastroenterology 113(4):1163-1170 (1997)]에 기재된 항체; 및 Abcam ab691의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0467] 일 구현예에서, FAP에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Ostermann et al., Clinical Cancer Research 14:4584-4592 (2008)]에 기재된 항체(FAP5), 미국 특허 공보 2009/0304718호에 기재된 항체; 시브로투주맙(예를 들어, 문헌[Hofheinz et al., Oncology Research and Treatment 26(1), 2003); 및 Tran et al., J Exp Med 210(6):1125-1135 (2013)] 참조)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0468] 일 구현예에서, CD38에 대한 항원 결합 도메인은 다라투무맙(예를 들어, 문헌[Groen et al., Blood 116(21):1261-1262 (2010)] 참조); MOR202(예를 들어, US8,263,746 참조); 또는 US8,362,211에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0469] 일 구현예에서, CD44v6에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Casucci et al., Blood 122(20):3461-3472 (2013)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0470] 일 구현예에서, CEA에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Chmielewski et al., Gastoenterology 143(4):1095-1107 (2012)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0471] 일 구현예에서, EPCAM에 대한 항원 결합 도메인은 MT110, EpCAM-CD3 이중특이적 Ab(예를 들어, clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635596 참조); 에드레콜로맙; 3622W94; ING-1; 및 아데카투무맙(MT201)으로부터 선택되는 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0472] 일 구현예에서, PRSS21에 대한 항원 결합 도메인은 미국 특허 8,080,650호에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0473] 일 구현예에서, B7H3에 대한 항원 결합 도메인은 항체 MGA271(Macrogenics)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0474] 일 구현예에서, KIT에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 US7915391, US20120288506에 기재된 항체, 및 여러 상업적 카탈로그의 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0475] 일 구현예에서, IL-13Ra2에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 WO2008/146911, WO 2004087758에 기재된 항체, 여러 상업적 카탈로그의 항체, 및 WO 2004087758에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0476] 일 구현예에서, CD30에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 US7090843 B1 및 EP0805871에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0477] 일 구현예에서, GD3에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 US7253263; US 8,207,308; US 20120276046; EP1013761; WO 2005035577; 및 US6437098에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0478] 일 구현예에서, CD171에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어 문헌[Hong et al., J Immunother 37(2):93-104 (2014)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0479] 일 구현예에서, IL-11Ra에 대한 항원 결합 도메인은 Abcam(카탈로그 번호 ab55262) 또는 Novus Biologicals(카탈로그 번호 EPR5446)에서 입수 가능한 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 다른 구현예에서, IL-11Ra에 대한 항원 결합 도메인은 펩티드이다(예를 들어, 문헌[Huang et al., Cancer Res 72(1):271-281 (2012)] 참조).

[0480] 일 구현예에서, PSCA에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Morgenroth et al., Prostate 67(10):1121-1131 (2007)]에 기재된 항체(scFv 7F5); 문헌[Nejatollahi et al., J of Oncology 2013(2013), article ID 839831]에 기재된 항체(scFv C5-II); 및 미국 특허 공보 20090311181호에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0481] 일 구현예에서, VEGFR2에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Chinnasamy et al., J Clin Invest 120(11):3953-3968 (2010)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0482] 일 구현예에서, LewisY에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Kelly et al., Cancer Biother Radiopharm 23(4):411-423 (2008)]에 기재된 항체(hu3S193 Ab(scFv)); 문헌[Dolezal et al., Protein Engineering 16(1):47-56 (2003)]에 기재된 항체(NC10 scFv)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0483] 일 구현예에서, CD24에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Maliar et al., Gastroenterology 143(5):1375-1384 (2012)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0484] 일 구현예에서, PDGFR-베타에 대한 항원 결합 도메인은 항체 Abcam ab32570의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0485] 일 구현예에서, SSEA-4에 대한 항원 결합 도메인은 항체 MC813(Cell Signaling), 또는 다른 상업적으로 입수 가능한 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0486] 일 구현예에서, CD20에 대한 항원 결합 도메인은 항체 리툭시맙, 오파투무맙, 오크렐리주맙, 벨투주맙, 또는 GA101의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0487] 일 구현예에서, 폴레이트 수용체 알파에 대한 항원 결합 도메인은 항체 IMGN853, 또는 US20120009181, US4851332, US5952484에 기재된 항체, LK26의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0488] 일 구현예에서, ERBB2(Her2/neu)에 대한 항원 결합 도메인은 항체 트라스투주맙 또는 페르투주맙의 항원 결합

부분, 예를 들어 CDR이다.

[0489] 일 구현예에서, MUC1에 대한 항원 결합 도메인은 항체 SAR566658의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0490] 일 구현예에서, EGFR에 대한 항원 결합 도메인은 항체 세툭시맙, 파니투무맙, 잘루투무맙, 니모투주맙, 또는 마투주맙의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 일 구현예에서, EGFRvIII에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 PCT 공보 WO2014/130657에 기재된 항체, 항원 결합 단편, 또는 CAR 분자의 항원 결합 도메인, 예를 들어 CDR, scFv, 또는 VH 및 VL이거나 그로부터 유래될 수 있다(일 구현예에서, CAR 분자는 WO2014/130657(이의 내용은 전체가 본원에 포함됨)에 기재된 CAR 분자이다).

[0491] 일 구현예에서, NCAM에 대한 항원 결합 도메인은 항체 클론 2-2B: MAB5324(EMD Millipore)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0492] 일 구현예에서, 에프린 B2에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Abengozar et al., Blood 119(19):4565-4576 (2012)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0493] 일 구현예에서, IGF-I 수용체에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 US8344112 B2; EP2322550 A1; WO 2006/138315, 또는 PCT/US2006/022995에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0494] 일 구현예에서, CAIX에 대한 항원 결합 도메인은 항체 클론 303123(R&D Systems)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0495] 일 구현예에서, LMP2에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 US 7,410,640 또는 US20050129701에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0496] 일 구현예에서, gp100에 대한 항원 결합 도메인은 항체 HMB45, NKIbetaB, 또는 WO 2013165940 또는 US20130295007에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0497] 일 구현예에서, 티로시나제에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 US5843674 또는 US19950504048에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0498] 일 구현예에서, EphA2에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Yu et al., Mol Ther 22(1):102-111 (2014)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0499] 일 구현예에서, GD3에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 US7253263; US 8,207,308; US 20120276046; EP1013761 A3; 20120276046; WO 2005035577; 또는 US6437098에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0500] 일 구현예에서, 푸코실 GM1에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 US20100297138 또는 WO2007/067992에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0501] 일 구현예에서, sLe에 대한 항원 결합 도메인은 항체 G193(lewis Y의 경우)(문헌[Scott AM et al, Cancer Res 60: 3254-61 (2000)] 참조, 또한 문헌[Neeson et al, J Immunol May 2013 190 (Meeting Abstract Supplement) 177.10]에 기재된 바와 같음)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0502] 일 구현예에서, GM3에 대한 항원 결합 도메인은 항체 CA 2523449(mAb 14F7)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0503] 일 구현예에서, HMWMAA에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Kmiecik et al., Oncoimmunology 3(1):e27185 (2014) (PMID: 24575382)]에 기재된 항체(mAb9.2.27); US6528481; WO 2010033866; 또는 US 20140004124에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0504] 일 구현예에서, o-아세틸-GD2에 대한 항원 결합 도메인은 항체 8B6의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0505] 일 구현예에서, TEM1/CD248에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Marty et al., Cancer Lett 235(2):298-308 (2006); Zhao et al., J Immunol Methods 363(2):221-232 (2011)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0506] 일 구현예에서, CLDN6에 대한 항원 결합 도메인은 항체 IMAB027(Ganymed Pharmaceuticals)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다(예를 들어, 문헌[clinicaltrial.gov/show/NCT02054351] 참조).

[0507] 일 구현예에서, TSHR에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 US8,603,466; US8,501,415; 또는 US8,309,693에 기

재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0508] 일 구현예에서, GPRC5D에 대한 항원 결합 도메인은 항체 FAB6300A(R&D Systems); 또는 LS-A4180(Lifespan Biosciences)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0509] 일 구현예에서, CD97에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[US6,846,911; de Groot et al., J Immunol 183(6):4127-4134 (2009)]에 기재된 항체; 또는 R&D:MAB3734의 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0510] 일 구현예에서, ALK에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Mino-Kenudson et al., Clin Cancer Res 16(5):1561-1571 (2010)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0511] 일 구현예에서, 폴리시알산에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Nagae et al., J Biol Chem 288(47):33784-33796 (2013)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0512] 일 구현예에서, PLAC1에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Ghods et al., Biotechnol Appl Biochem 2013 doi:10.1002/bab.1177]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0513] 일 구현예에서, GloboH에 대한 항원 결합 도메인은 항체 VK9; 또는 예를 들어 문헌[Kudryashov V et al, Glycoconj J.15(3):243-9 (1998), Lou et al., Proc Natl Acad Sci USA 111(7):2482-2487 (2014); MBr1: Bremer E-G et al. J Biol Chem 259:14773-14777 (1984)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분이다.

[0514] 일 구현예에서, NY-BR-1에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Jager et al., Appl Immunohistochem Mol Morphol 15(1):77-83 (2007)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0515] 일 구현예에서, WT-1에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Dao et al., Sci Transl Med 5(176):176ra33 (2013); 또는 WO2012/135854]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0516] 일 구현예에서, MAGE-A1에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Willemsen et al., J Immunol 174(12):7853-7858 (2005)]에 기재된 항체(TCR-유사 scFv)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0517] 일 구현예에서, 정자 단백질 17에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Song et al., Target Oncol 2013 Aug 14 (PMID: 23943313); Song et al., Med Oncol 29(4):2923-2931 (2012)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0518] 일 구현예에서, Tie 2에 대한 항원 결합 도메인은 항체 AB33(Cell Signaling Technology)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0519] 일 구현예에서, MAD-CT-2에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 PMID: 2450952; US7635753에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0520] 일 구현예에서, Fos-관련 항원 1에 대한 항원 결합 도메인은 항체 12F9(Novus Biologicals)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0521] 일 구현예에서, MelanA/MART1에 대한 항원 결합 도메인은 EP2514766 A2 또는 US 7,749,719에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0522] 일 구현예에서, 육종 전위 절단점에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Luo et al, EMBO Mol. Med. 4(6):453-461 (2012)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0523] 일 구현예에서, TRP-2에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Wang et al, J Exp Med. 184(6):2207-16 (1996)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0524] 일 구현예에서, CYP1B1에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 문헌[Maecker et al, Blood 102 (9): 3287-3294 (2003)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0525] 일 구현예에서, RAGE-1에 대한 항원 결합 도메인은 항체 MAB5328(EMD Millipore)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0526] 일 구현예에서, 인간 텔로머라제 역전사효소에 대한 항원 결합 도메인은 항체 카탈로그 번호 LS-B95-100(Lifespan Biosciences)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0527] 일 구현예에서, 장내 카복실 에스테라제에 대한 항원 결합 도메인은 항체 4F12: 카탈로그 번호 LS-B6190-

50(Lifespan Biosciences)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0528] 일 구현예에서, mut hsp70-2에 대한 항원 결합 도메인은 항체 Lifespan Biosciences: 단일클론: 카탈로그 번호 LS-C133261-100(Lifespan Biosciences)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0529] 일 구현예에서, CD79a에 대한 항원 결합 도메인은 Abcam에서 입수 가능한 항체 항-CD79a 항체 [HM47/A9](ab3121); Cell Signaling Technology에서 입수 가능한 항체 CD79A 항체 #3351; 또는 Sigma Aldrich에서 입수 가능한 항체 HPA017748(토끼에서 생성된 항-CD79A 항체)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0530] 일 구현예에서, CD79b에 대한 항원 결합 도메인은 문헌[Dornan et al., "Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma" Blood. 2009 Sep 24;114(13):2721-9. doi: 10.1182/blood-2009-02-205500. Epub 2009 Jul 24]에 기재된 항체 폴라투주맙 베도틴, 항-CD79b, 또는 문헌["4507 Pre-Clinical Characterization of T Cell-Dependent Bispecific Antibody Anti-CD79b/CD3 As a Potential Therapy for B Cell Malignancies" Abstracts of 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA December 6-9 2014]에 기재된 이중특이적 항체 항-CD79b/CD3의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0531] 일 구현예에서, CD72에 대한 항원 결합 도메인은 문헌[Myers, and Uckun, "An anti-CD72 immunotoxin against therapy-refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia." Leuk Lymphoma. 1995 Jun;18(1-2):119-22]에 기재된 항체 J3-109, 또는 문헌[Polson et al., "Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma: Target and Linker-Drug Selection" Cancer Res March 15, 2009 69; 2358]에 기재된 항-CD72(10D6.8.1, mIgG1)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0532] 일 구현예에서, LAIR1에 대한 항원 결합 도메인은 ProSpec에서 입수 가능한 항체 ANT-301 LAIR1 항체; 또는 BioLegend에서 입수 가능한 항-인간 CD305(LAIR1) 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0533] 일 구현예에서, FCAR에 대한 항원 결합 도메인은 Sino Biological Inc.에서 입수 가능한 항체 CD89/FCAR 항체 (카탈로그 번호 10414-H08H)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0534] 일 구현예에서, LILRA2에 대한 항원 결합 도메인은 Abnova에서 입수 가능한 항체 LILRA2 단일클론 항체(M17), 클론 3C7, 또는 Lifespan Biosciences에서 입수 가능한 마우스 항-LILRA2 항체, 단일클론(2D7)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0535] 일 구현예에서, CD300LF에 대한 항원 결합 도메인은 BioLegend에서 입수 가능한 항체 마우스 항-CMRF35-유사 분자 1 항체, 단일클론[UP-D2], 또는 R&D Systems에서 입수 가능한 래트 항-CMRF35-유사 분자 1 항체, 단일클론[234903]의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0536] 일 구현예에서, CLEC12A에 대한 항원 결합 도메인은 문헌[Noordhuis et al., "Targeting of CLEC12A In Acute Myeloid Leukemia by Antibody-Drug-Conjugates and Bispecific CLL-1xCD3 BiTE Antibody" 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, December 10-13, 2011]에 기재된 항체 이중특이적 T 세포 관여체(BiTE) scFv-항체 및 ADC, 및 MCLA-117(Merus)의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0537] 일 구현예에서, BST2(CD317이라고도 함)에 대한 항원 결합 도메인은 Antibodies-Online에서 입수 가능한 항체 마우스 항-CD317 항체, 단일클론[3H4], 또는 R&D Systems에서 입수 가능한 마우스 항-CD317 항체, 단일클론[696739]의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0538] 일 구현예에서, EMR2(CD312라고도 함)에 대한 항원 결합 도메인은 Lifespan Biosciences에서 입수 가능한 항체 마우스 항-CD312 항체, 단일클론[LS-B8033], 또는 R&D Systems에서 입수 가능한 마우스 항-CD312 항체, 단일클론[494025]의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0539] 일 구현예에서, LY75에 대한 항원 결합 도메인은 EMD Millipore에서 입수 가능한 항체 마우스 항-림프구 항원 75 항체, 단일클론[HD30], 또는 Life Technologies에서 입수 가능한 마우스 항-림프구 항원 75 항체, 단일클론[A15797]의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0540] 일 구현예에서, GPC3에 대한 항원 결합 도메인은 문헌[Nakano K, Ishiguro T, Konishi H, et al. Generation of a humanized anti-glypican 3 antibody by CDR grafting and stability optimization. Anticancer Drugs. 2010 Nov;21(10):907-916]에 기재된 항체 hGC33, 또는 문헌[Feng et al., "Glypican-3 antibodies: a new therapeutic target for liver cancer." FEBS Lett. 2014 Jan 21;588(2):377-82]에 기재된 MDX-1414, HN3, 또

는 YP7의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0541] 일 구현예에서, FCRL5에 대한 항원 결합 도메인은 문헌[Elkins et al., "FcRL5 as a target of antibody-drug conjugates for the treatment of multiple myeloma" Mol Cancer Ther. 2012 Oct;11(10):2222-32]에 기재된 항-FcRL5 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0542] 일 구현예에서, IGLL1에 대한 항원 결합 도메인은 Lifespan Biosciences에서 입수 가능한 항체 마우스 항-면역글로불린 람다-유사 폴리펩티드 1 항체, 단일클론[AT1G4], BioLegend에서 입수 가능한 마우스 항-면역글로불린 람다-유사 폴리펩티드 1 항체, 단일클론[HSL11]의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0543] 일 구현예에서, 항원 결합 도메인은 상기 열거된 항체로부터의 1개, 2개, 3개(예를 들어, 3개 모두)의 중쇄 CDR, HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3, 및/또는 상기 열거된 항체로부터의 1개, 2개, 3개(예를 들어, 3개 모두)의 경쇄 CDR, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3을 포함한다. 일 구현예에서, 항원 결합 도메인은 상기 열거된 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0544] 다른 양태에서, 항원 결합 도메인은 인간화 항체 또는 항체 단편을 포함한다. 일부 양태에서, 비인간 항체는 인간화되며, 여기서 항체의 특정 서열 또는 영역은 인간에서 자연적으로 생성된 항체 또는 이의 단편과의 유사성을 증가시키도록 변형된다. 일 양태에서, 항원 결합 도메인은 인간화된다.

[0545] 인간화 항체는 CDR-그래프팅(예를 들어, 유럽 특허 EP 239,400호; 국제 공보 WO 91/09967호; 및 미국 특허 5,225,539호, 5,530,101호, 및 5,585,089호 참조, 이들 각각은 전체가 본원에 참조로 포함됨), 베니어링 또는 표면변형(예를 들어, 유럽 특허 Nos. EP 592,106 및 EP 519,596; Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28(4/5):489-498; Studnicka et al., 1994, Protein Engineering, 7(6):805-814; 및 Roguska et al., 1994, PNAS, 91:969-973 참조, 이들 각각은 전체가 본원에 참조로 포함됨), 쇄 셔플링(예를 들어, 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 5,565,332호 참조), 및 예를 들어, 문헌[미국 특허 출원 공보 US2005/0042664호, 미국 특허 출원 공보 US2005/0048617호, 미국 특허 6,407,213호, 미국 특허 5,766,886호, 국제 공보 WO 9317105호, Tan et al., J. Immunol., 169:1119-25(2002), Caldas et al., Protein Eng., 13(5):353-60(2000), Morea et al., Methods, 20(3):267-79(2000), Baca et al., J. Biol. Chem., 272(16):10678-84(1997), Roguska et al., Protein Eng., 9(10):895-904(1996), Couto et al., Cancer Res., 55(23 Supp):5973s-5977s(1995), Couto et al., Cancer Res., 55(8):1717-22(1995), Sandhu J S, Gene, 150(2):409-10(1994), 및 Pedersen et al., J. Mol. Biol., 235(3):959-73(1994)](이들 각각은 전체가 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 기술을 비롯한, 당업계에 알려진 다양한 기술을 사용하여 생성될 수 있다. 종종, 프레임워크 영역 내의 프레임워크 잔기는 항원 결합을 변경하기 위해, 예를 들어 개선하기 위해 CDR 공여체 항체로부터의 상응하는 잔기로 치환된다. 이러한 프레임워크 치환은 당업계에 잘 알려진 방법에 의해, 예를 들어 항원 결합에 중요한 프레임워크 잔기를 확인하기 위한 CDR과 프레임워크 잔기의 상호작용의 모델링 및 특정한 위치에서 비통상적인 프레임워크 잔기를 확인하기 위한 서열 비교에 의해 확인된다(예를 들어, 전체가 본원에 참조로 포함되는 문헌[Queen et al., 미국 특허 5,585,089호; 및 Riechmann et al., 1988, Nature, 332:323] 참조).

[0546] 인간화 항체 또는 항체 단편은 비인간인 공급원 유래의 1개 이상의 아미노산 잔기가 그 안에 남아 있다. 이들 비인간 아미노산 잔기는 종종 "유입" 잔기로 지칭되고, 이는 전형적으로 "유입" 가변 도메인으로부터 유래된다. 본원에 제공된 바와 같이, 인간화 항체 또는 항체 단편은 비인간 면역글로불린 분자로부터의 하나 이상의 CDR 및 프레임워크 영역을 포함할 수 있으며, 프레임워크를 구성하는 아미노산 잔기는 완전히 또는 대부분 인간 생식세포 계열로부터 유래된다. 항체 또는 항체 단편의 인간화를 위한 다수의 기법은 당업계에 잘 알려져 있고, 설치류 CDR 또는 CDR 서열로 인간 항체의 상응하는 서열을 치환함으로써, 즉 CDR-그라프팅(내용 전문이 본원에 참조로 포함되는 EP 239,400; PCT 공보 WO 91/09967; 및 미국 특허 4,816,567호; 6,331,415호; 5,225,539호; 5,530,101호; 5,585,089호; 6,548,640호)에 의해 본질적으로 Winter 및 협업자의 방법에 따라 수행될 수 있다(문헌[Jones et al., Nature, 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeyen et al., Science, 239:1534-1536 (1988)]). 이러한 인간화 항체 및 항체 단편에서, 무손상 인간 가변 도메인보다 실질적으로 더 작은 것이 비인간 종으로부터의 상응하는 서열에 의해 치환되었다. 인간화 항체는 종종 일부 CDR 잔기 및 가능하게는 일부 프레임워크(FR) 잔기가 설치류 항체의 유사한 부위로부터의 잔기에 의해 치환된 인간 항체이다. 항체 및 항체 단편의 인간화는 또한 베니어링 또는 표면변형(EP 592,106; EP 519,596; Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28(4/5):489-498; Studnicka et al., Protein Engineering, 7(6):805-814 (1994); 및 Roguska et al., PNAS, 91:969-973 (1994)); 또는 쇄 셔플링(미국 특허 5,565,332호)에 의해 달성될 수 있으며, 이들 문헌의 내용은 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0547] 인간화 항체의 제조에 사용되는 인간 가변 도메인(경쇄 및 중쇄 둘 다)의 선택은 항원성을 감소시키기 위한 것이다. 소위 "최적-피트" 방법에 따라, 설치류 항체의 가변 도메인의 서열은 공지된 인간 가변-도메인 서열의 전체 라이브러리에 대해 스크리닝된다. 그런 다음, 설치류의 서열과 가장 가까운 인간 서열이 인간화 항체를 위한 인간 프레임워크(FR)로서 수용된다(내용 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Sims et al., J. Immunol., 151:2296 (1993); Chothia et al., J. Mol. Biol., 196:901 (1987)]). 다른 방법은 경쇄 또는 중쇄의 특정한 하위그룹의 모든 인간 항체의 공통 서열로부터 유래된 특정한 프레임워크를 사용한다. 동일한 프레임워크가 몇몇의 상이한 인간화 항체에 대해 사용될 수 있다(예를 들어, 내용 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Nicholson et al. Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997); Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); Presta et al., J. Immunol., 151:2623 (1993)] 참조). 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역의 프레임워크 영역, 예를 들어 4개 전부의 프레임워크 영역은 VH4_4-59 생식세포 계열 서열로부터 유래된다. 일 구현예에서, 프레임워크 영역은 예를 들어 상응하는 뮤린 서열에서의 아미노산으로부터의 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 변형, 예를 들어 치환을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 경쇄 가변 영역의 프레임워크 영역, 예를 들어 4개 전부의 프레임워크 영역은 VK3_1.25 생식세포 계열 서열로부터 유래된다. 일 구현예에서, 프레임워크 영역은 예를 들어 상응하는 뮤린 서열에서의 아미노산으로부터의 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 변형, 예를 들어 치환을 포함할 수 있다.

[0548] 일부 양태에서, 항체 단편을 포함하는 본 발명의 CAR 조성물의 부분은 표적 항원에 대한 높은 친화도 및 기타 유리한 생물학적 특성을 보유하면서 인간화된다. 본 발명의 일 양태에 따르면, 인간화 항체 및 항체 단편은 모 서열 및 인간화 서열의 3차원 모델을 사용하여 모 서열 및 다양한 개념적 인간화 생성물의 분석 프로세스에 의해 제조된다. 3차원 면역글로불린 모델은 통상적으로 이용 가능하고, 당업자에게 잘 알려져 있다. 선택된 후보 면역글로불린 서열의 가능한 3차원 입체형태적 구조를 예시하고 디스플레이하는 컴퓨터 프로그램을 이용할 수 있다. 이들 디스플레이의 검사는 후보 면역글로불린 서열의 기능에서 잔기의 가능한 역할의 분석, 예를 들어 표적 항원과 결합하는 후보 면역글로불린의 능력에 영향을 미치는 잔기의 분석을 가능하게 한다. 이러한 방식으로, 원하는 항체 또는 항체 단편 특징, 예컨대 표적 항원에 대한 증가된 친화도가 달성되도록 수여체 서열 및 유입 서열로부터의 FR 잔기들이 선택 및 조합될 수 있다. 일반적으로, CDR 잔기는 항원 결합에 영향을 미치는 데 직접적으로 그리고 가장 실질적으로 관여한다.

[0549] 인간화 항체 또는 항체 단편은 원래 항체와 유사한 항원 특이성, 예를 들어 본 발명에서, 본원에 기재된 바와 같은 인간 암 관련 항원에 결합하는 능력을 보유할 수 있다. 일부 구현예에서, 인간화 항체 또는 항체 단편은 본원에 기재된 바와 같은 인간 암 관련 항원에 대한 개선된 결합 특이성 및/또는 친화성을 가질 수 있다.

[0550] 일 양태에서, 본 발명의 항원 결합 도메인은 항체 또는 항체 단편의 특정한 기능적 특징 또는 성질을 특징으로 한다. 예를 들어, 일 양태에서, 항원 결합 도메인을 포함하는 본 발명의 CAR 조성물의 부분은 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원에 특이적으로 결합한다.

[0551] 일 양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항암 관련 항원 결합 도메인은 단편, 예를 들어 단일쇄 가변 단편(scFv)이다. 일 양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항암 관련 항원 결합 도메인은 Fv, Fab, (Fab')2, 또는 이중기능적(예를 들어, 이중특이적) 하이브리드 항체이다(예를 들어, 문헌[Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987)]). 일 양태에서, 본 발명의 항체 및 이의 단편은 야생형 또는 향상된 친화도로 본원에 기재된 바와 같은 암 관련 항원 단백질에 결합한다.

[0552] 일부 예에서, scFv는 당업계에 알려진 방법에 따라 제조될 수 있다(예를 들어, 문헌[Bird et al., (1988) Science 242:423-426 및 Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883] 참조). scFv 분자는 유연성 폴리펩티드 링커를 사용하여 VH 및 VL 영역을 함께 연결함으로써 생성될 수 있다. scFv 분자는 최적화된 길이 및/또는 아미노산 조성을 갖는 링커(예를 들어, Ser-Gly 링커)를 포함한다. 링커 길이는 scFv 가변 영역의 폴딩 및 상호작용 방식에 크게 영향을 미칠 수 있다. 실제로, 짧은 폴리펩티드 링커(예를 들어, 5 내지 10개 아미노산)가 사용되는 경우 쇄내 폴딩이 방지된다. 쇄간 폴딩은 또한 2개의 가변 영역을 함께 모아 기능적 에피토프 결합 부위를 형성하기 위해 필요하다. 링커 배향 및 크기의 예는 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 문헌[Hollinger et al. 1993 Proc Natl Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448, 미국 특허 출원 공보 2005/0100543호, 2005/0175606호, 2007/0014794호, 및 PCT 공보 WO2006/020258호 및 WO2007/024715호] 참조.

[0553] scFv는 이의 VL 영역과 VH 영역 사이에 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50개 이상의 아미노산 잔기의 링커를 포함할 수 있다. 링커 서열은 임의의 천연 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 링커 서열은 아미노산 글리신 및 세린을 포함한다. 다른 구

현예에서, 링커 서열은 글리신 및 세린 반복의 세트, 예컨대 $(Gly_4Ser)n$을 포함하며, 여기서 n은 1 이상의 양의 정수이다(서열번호 3000). 일 구현예에서, 링커는 $(Gly_4Ser)_4$(서열번호 3001) 또는 $(Gly_4Ser)_3$(서열번호 3002)일 수 있다. 링커 길이의 변화는 활성을 유지하거나 향상시켜, 활성 연구에서 우수한 효능을 유도할 수 있다.

[0554] 다른 양태에서, 항원 결합 도메인은 T 세포 수용체("TCR"), 또는 이의 단편, 예를 들어 단일쇄 TCR(scTCR)이다. 이러한 TCR을 제조하는 방법은 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Willemsen RA et al, Gene Therapy 7: 1369-1377 (2000); Zhang T et al, Cancer Gene Ther 11: 487-496 (2004); Aggen et al, Gene Ther. 19(4):365-74 (2012)] 참조(참고문헌들은 전체가 본원에 포함됨). 예를 들어, 링커(예를 들어, 유연성 펩티드)에 의해 연결된 T 세포 클론으로부터 Vα 및 Vβ 유전자를 함유하는 scTCR이 조작될 수 있다. 이러한 접근법은 그 자체는 세포 내에 있으나 이러한 항원의 단편(펩티드)이 MHC에 의해 암세포의 표면에 제시되는 암 관련 표적에 매우 유용하다.

[0555] 일 구현예에서, EGFRvIII에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 PCT 공보 WO2014/130657 또는 US2014/0322275A1에 기재된 CAR 분자, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 일 구현예에서, CAR 분자는 본원에 참조로 포함되는 WO 2014/130657의 표 2 또는 서열번호 11에 따른 EGFRvIII CAR, 또는 항원 결합 도메인, 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 이와 적어도 85%, 90%, 95% 이상 동일한) 서열을 포함한다. EGFRvIII CAR 분자 및 항원 결합 도메인(예를 들어, Kabat 또는 Chothia에 따른 1, 2, 3개의 VH CDR; 및 1, 2, 3개의 VL CDR 포함)을 암호화하는 아미노산 및 뉴클레오티드 서열은 WO 2014/130657에 명시되어 있다.

[0556] 일 구현예에서, 메소텔린에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 PCT 공보 WO2015/090230에 기재된 항체, 항원 결합 단편, 또는 CAR 분자의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 일 구현예에서, 메소텔린에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 PCT 공보 WO1997/025068, WO1999/028471, WO2005/014652, WO2006/099141, WO2009/045957, WO2009/068204, WO2013/142034, WO2013/040557, 또는 WO2013/063419에 기재된 항체, 항원 결합 단편, 또는 CAR 분자의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0557] 일 구현예에서, CAR 분자는 본원에 기재된 메소텔린 CAR, 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 WO 2015/090230에 기술된 메소텔린 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 메소텔린 CAR은 본원에 참조로 포함되는 WO 2015/090230에 제시된 아미노산을 포함하거나, 뉴클레오티드 서열, 또는 상기 임의의 서열과 실질적으로 동일한(예를 들어, 상기 임의의 메소텔린 CAR 서열과 적어도 85%, 90%, 95% 이상 동일한) 서열을 갖는다. 일 구현예에서, CAR 분자는 본원에 참조로 포함되는 WO 2015/090230의 표 2 내지 3에 따른 메소텔린 CAR, 또는 항원 결합 도메인, 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 이와 적어도 85%, 90%, 95% 이상 동일한) 서열을 포함한다. 메소텔린 CAR 분자 및 항원 결합 도메인(예를 들어, Kabat 또는 Chothia에 따른 1, 2, 3개의 VH CDR; 및 1, 2, 3개의 VL CDR 포함)을 암호화하는 아미노산 및 뉴클레오티드 서열은 WO 2015/090230에 명시되어 있다.

[0558] ***CAR 막관통 도메인***

[0559] 막관통 도메인과 관련하여, 다양한 구현예에서, CAR 분자는 CAR 분자의 세포외 도메인에 부착된 막관통 도메인을 포함하도록 설계될 수 있다. 막관통 도메인은 막관통 영역에 인접한 하나 이상의 추가의 아미노산, 예를 들어 막관통 영역이 유래된 단백질의 세포외 영역과 관련된 하나 이상의 아미노산(예를 들어, 세포외 영역의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 최대 15개의 아미노산) 및/또는 막관통 단백질이 유래된 단백질의 세포내 영역과 관련된 하나 이상의 추가의 아미노산(예를 들어, 세포내 영역의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 최대 15개의 아미노산)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 CAR 분자의 다른 도메인 중 하나와 관련된 도메인이다. 일부 예에서, 막관통 도메인은 이러한 도메인이 동일한 또는 상이한 표면 막 단백질의 막관통 도메인에 결합하지 못하도록, 예를 들어 수용체 복합체의 다른 구성원과의 상호작용을 최소화하도록 선택되거나 아미노산 치환에 의해 변형될 수 있다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 CAR-발현 세포의 세포 표면에서 다른 CAR 분자와 동종이량체화할 수 있다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인의 아미노산 서열은 동일한 CART에 존재하는 고유 결합 파트너의 결합 도메인과의 상호작용을 최소화하도록 변형되거나 치환될 수 있다.

[0560] 막관통 도메인은 천연 또는 재조합 공급원으로부터 유래될 수 있다. 공급원이 천연인 경우, 도메인은 임의의 막결합 또는 막관통 단백질로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 CAR 분자가 표적에 결합할 때마다 세포내 도메인(들)에 신호를 전달할 수 있다. 본 발명의 특정 용도의 막관통 도메인은 적어도, 예를 들어 T 세포 수용체, CD28, CD27, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154의 알파, 베타, 또는 제타 쇄의 막관통 영역(들)을 포함할 수 있다. 일부 구

현예에서, 막관통 도메인은 적어도, 예를 들어 KIR2DS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1(CD11a, CD18), ICOS(CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R α, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKG2D, NKG2C의 막관통 영역(들)을 포함할 수 있다.

[0561] 일부 예에서, 막관통 도메인은 힌지, 예를 들어 인간 단백질의 힌지를 통해 CAR 분자의 세포외 영역, 예를 들어 CAR 분자의 항원 결합 도메인에 부착될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 힌지는 인간 Ig(면역글로불린) 힌지, 예를 들어 IgG4 힌지, 또는 CD8a 힌지일 수 있다. 일부 구현예에서, 힌지 또는 스페이서는 서열번호 1018의 아미노산 서열을 포함한다(예를 들어, 서열번호 1018의 아미노산 서열로 구성된다). 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 서열번호 1026의 막관통 도메인을 포함한다(예를 들어, 서열번호 1026의 막관통 도메인으로 구성된다).

[0562] 일부 구현예에서, 힌지 또는 스페이서는 IgG4 힌지를 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 힌지 또는 스페이서는 서열번호 1020의 아미노산 서열의 힌지를 포함한다. 일부 구현예에서, 힌지 또는 스페이서는 서열번호 1021의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 힌지를 포함한다.

[0563] 일부 구현예에서, 힌지 또는 스페이서는 IgD 힌지를 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 힌지 또는 스페이서는 서열번호 1022의 아미노산 서열의 힌지를 포함한다. 일부 구현예에서, 힌지 또는 스페이서는 서열번호 1023의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 힌지를 포함한다.

[0564] 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 재조합 도메인일 수 있으며, 이 경우 막관통 도메인은 류신 및 발린과 같은 소수성 잔기를 주로 포함할 것이다. 일부 구현예에서, 페닐알라닌, 트립토판, 및 발린의 삼중체가 재조합 막관통 도메인의 각각의 말단에서 발견될 수 있다.

[0565] 임의로, 2 내지 10개 아미노산 길이의 짧은 올리고- 또는 폴리펩티드 링커가 CAR 분자의 막관통 도메인과 세포질 영역 사이의 연결을 형성할 수 있다. 글리신-세린 이중체는 특히 적합한 링커를 제공한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 1024의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 1025의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된다.

[0566] 일부 구현예에서, 힌지 또는 스페이서는 KIR2DS2 힌지를 포함한다.

[0567] ***세포질 도메인***

[0568] CAR 분자의 세포질 도메인 또는 영역은 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일반적으로 세포내 신호전달 도메인은 CAR 분자가 도입된 면역 세포의 정상적인 이펙터 기능 중 적어도 하나의 활성화를 담당한다.

[0569] 본원에 기재된 CAR 분자에 사용하기 위한 세포내 신호전달 도메인의 예는 T 세포 수용체(TCR) 및 항원 수용체 결합 후에 신호 전달을 개시하기 위해 함께 작용하는 공동수용체의 세포질 서열뿐만 아니라 이들 서열의 임의의 유도체 또는 변이체 및 동일한 기능적 능력을 갖는 임의의 재조합 서열을 포함한다.

[0570] TCR을 통해 생성된 신호만으로는 T 세포의 완전한 활성화에 충분하지 않으며 2차 및/또는 공동자극 신호도 필요한 것으로 알려져 있다. 따라서, T 세포 활성화는 다음의 두 가지 다른 부류의 세포질 신호전달 서열에 의해 매개된다고 할 수 있다: TCR을 통해 항원 의존적 1차 활성화를 개시하는 것(1차 세포내 신호전달 도메인) 및 항원 독립적인 방식으로 작용하여 2차 또는 공동자극 신호를 제공하는 것(2차 세포질 도메인, 예를 들어 공동자극 도메인).

[0571] 1차 신호전달 도메인은 TCR 복합체의 1차 활성화를 자극적 방식으로 또는 억제적 방식으로 조절한다. 자극적 방식으로 작용하는 1차 세포내 신호전달 도메인은 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 알려져 있는 신호전달 모티프를 함유할 수 있다.

[0572] 본 발명에 특히 유용한 1차 세포내 신호전달 도메인을 함유하는 ITAM의 예는 TCR 제타, FcR 감마, FcR 베타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD5, CD22, CD79a, CD79b, CD278("ICOS"로도 알려짐), FcεRI, DAP10, DAP12, 및 CD66d의 것들을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 CAR 분자는 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 CD3-제타, 예를 들어 본원에 기재된 CD3-제타 서열의 1차 신호전달 도메인을 포함한다.

[0573] 일부 구현예에서, 1차 신호전달 도메인은 고유 ITAM 도메인과 비교하여 변경된(예를 들어, 증가된 또는 감소된) 활성을 갖는 변형된 ITAM 도메인, 예를 들어 돌연변이된 ITAM 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 1차 신호전달 도메인은 변형된 ITAM 함유 1차 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 최적화 및/또는 절단된 ITAM 함유 1차 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 1차 신호전달 도메인은 1, 2, 3, 또는 4개 이상의 ITAM 모티프를 포함한다.

[0574] ***공동자극 신호전달 도메인***

[0575] CAR 분자의 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타 신호전달 도메인을 그 자체로 포함할 수 있거나, 또는 본 발명의 CAR 분자와 관련하여 유용한 임의의 다른 목적하는 세포내 신호전달 도메인(들)과 조합될 수 있다. 예를 들어 CAR의 세포내 신호전달 도메인은 CD3 제타 쇄 부분, 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 공동자극 신호전달 도메인은 공동자극 분자의 세포내 도메인을 포함하는 CAR 분자의 부분을 나타낸다. 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 CD28의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 ICOS의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다.

[0576] 공동자극 분자는 항원에 대한 림프구의 효율적인 반응에 필요한, 항원 수용체 또는 그 리간드 이외의 세포 표면 분자일 수 있다. 이러한 분자의 예는 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능 관련 항원-1(LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드 등을 포함한다. 예를 들어, CD27 공동자극은 시험관내에서 인간 CART 세포의 증식, 이펙터 기능, 및 생존을 강화하고, 생체내에서 인간 T 세포 지속성 및 항종양 활성을 증가시키는 것으로 입증된 바 있다(Song et al. Blood. 2012; 119(3):696-706). 이러한 공동자극 분자의 추가적인 예는 CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp30, NKp44, NKp46, CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, NKG2D, NKG2C, 및 PAG/Cbp를 포함한다.

[0577] CAR 분자의 세포질 부분 내의 세포내 신호전달 서열은 무작위로 또는 특정 순서로 서로 연결될 수 있다. 임의로, 예를 들어 2 내지 10개 아미노산(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 아미노산) 길이의 짧은 올리고- 또는 폴리펩티드 링커가 세포내 신호전달 서열 사이의 연결을 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, 글리신-세린 이중체가 적합한 링커로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 단일 아미노산, 예를 들어 알라닌, 글리신이 적합한 링커로서 사용될 수 있다.

[0578] 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 2개 이상, 예를 들어 2, 3, 4, 5개 이상의 공동자극 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일부 구현예에서, 상기 2개 이상, 예를 들어 2, 3, 4, 5개 이상의 공동자극 신호전달 도메인은 링커 분자, 예를 들어 본원에 기재된 링커 분자에 의해 분리된다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 2개의 공동자극 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커 분자는 글리신 잔기이다. 일부 구현예에서, 링커는 알라닌 잔기이다.

[0579] 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 CD28의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일부 구현예에서, 4-1BB의 신호전달 도메인은 서열번호 1029의 신호전달 도메인이다. 일부 구현예에서, CD3-제타의 신호전달 도메인은 서열번호 1034의 신호전달 도메인이다.

[0580] 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 CD27의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일부 구현예에서, CD27의 신호전달 도메인은 서열번호 1032의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CD27의 신호전달 도메인은 서열번호 1033의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0581] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR 세포는 예를 들어 동일한 표적 또는 상이한 표적(예를 들어, 본원에 기재된 암 관련 항원 이외의 표적, 또는 본원에 기재된 다른 암 관련 항원, 예를 들어 CD19, CD33, CLL-1, CD34, FLT3, 또는 폴레이트 수용체 베타)에 대해, 제2 CAR 분자, 예를 들어 상이한 항원 결합 도메인을 포함하는 제2 CAR 분자를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 CAR 분자는 암 관련 항원과 동일한 암세포 유형이 발현된 표적에 대한 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR-발현 세포는, 제1 항원을 표적화하고 공동자극 신호전달 도메인을 갖지만 1차 신호전달 도메인은 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제1

CAR 분자, 및 제2의 상이한 항원을 표적화하고 1차 신호전달 도메인을 갖지만 공동자극 신호전달 도메인은 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR 분자를 포함한다. 이론에 구애됨이 없이, 공동자극 신호전달 도메인, 예를 들어 4-1BB, CD28, ICOS, CD27, 또는 OX-40을 제1 CAR 분자에 배치하고, 1차 신호전달 도메인, 예를 들어 CD3 제타를 제2 CAR 분자에 배치하면, 두 표적이 모두 발현되는 세포로 CAR 활성을 제한할 수 있다. 일부 구현예에서, CAR 발현 세포는 본원에 기재된 표적 항원에 결합하는 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 공동자극 도메인을 포함하는 제1 암 관련 항원 CAR, 및 상이한 표적 항원(예를 들어, 제1 표적 항원과 동일한 암세포 유형에서 발현되는 항원)을 표적화하고 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 1차 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR 분자를 포함한다. 일부 구현예에서, CAR 발현 세포는 본원에 기재된 표적 항원에 결합하는 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 1차 신호전달 도메인을 포함하는 제1 CAR 분자, 및 제1 표적 항원 이외의 항원(예를 들어, 제1 표적 항원과 동일한 암세포 유형에서 발현되는 항원)을 표적화하고 항원에 대한 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR 분자를 포함한다.

[0582] 일부 구현예에서, 본 발명은 CAR 세포, 예를 들어 CART 세포의 집단을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, CAR 세포의 집단은 상이한 CAR 분자를 발현하는 세포의 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, CART 세포의 집단은 본원에 기재된 암 관련 항원에 대한 항원 결합 도메인을 갖는 CAR 분자를 발현하는 제1 세포, 및 상이한 항원 결합 도메인, 예를 들어 본원에 기재된 상이한 암 관련 항원에 대한 항원 결합 도메인, 예를 들어 제1 세포에 의해 발현되는 CAR 분자의 항원 결합 도메인에 의해 결합된 암 관련 항원과 상이한 본원에 기재된 암 관련 항원에 대한 항원 결합 도메인을 갖는 CAR 분자를 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, CAR 세포의 집단은 본원에 기재된 암 관련 항원에 대한 항원 결합 도메인을 포함하는 CAR 분자를 발현하는 제1 세포, 및 본원에 기재된 암 관련 항원 이외의 표적에 대한 항원 결합 도메인을 포함하는 CAR 분자를 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, CAR 세포의 집단은 예를 들어 1차 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 CAR 분자를 발현하는 제1 세포, 및 2차 신호전달 도메인을 포함하는 CAR 분자를 발현하는 제2 세포를 포함한다.

[0583] 일부 구현예에서, 본 발명은 세포의 집단을 특징으로 하며, 집단 내 적어도 하나의 세포는 본원에 기재된 암 관련 항원에 대한 항원 결합 도메인을 갖는 CAR 분자를 발현하고, 제2 세포는 다른 제제, 예를 들어 CAR-발현 세포의 활성을 강화하는 제제를 발현한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 제제는 억제 분자를 억제하는 제제일 수 있다. 억제 분자, 예를 들어 PD-1은 일부 구현예에서 면역 이펙터 반응을 일으키는 CAR-발현 세포의 능력을 감소시킬 수 있다. 억제 분자의 예는 PD-1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM(CEACAM-1, CEACAM-3, 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3(CD276), B7-H4(VTCN1), HVEM(TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, GAL9, 아데노신, 및 TGF(예를 들어, TGF베타)를 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 분자를 억제하는 제제는 세포에 양성 신호를 제공하는 제2 폴리펩티드, 예를 들어 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인과 회합된, 제1 폴리펩티드, 예를 들어 억제 분자를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제는 예를 들어 억제 분자, 예컨대 PD-1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM(CEACAM-1, CEACAM-3, 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, 및 TGF 베타, 또는 이들 중 임의의 것의 단편의 제1 폴리펩티드, 및 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어, 공동자극 도메인(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 41BB, CD27, OX40, 또는 CD28) 및/또는 1차 신호전달 도메인(예를 들어, 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인) 포함)인 제2 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제는 PD-1 또는 이의 단편의 제1 폴리펩티드, 및 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어, 본원에 기재된 CD28 신호전달 도메인 및/또는 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인)의 제2 폴리펩티드를 포함한다.

[0584] **CD19 CAR 및 CD19 결합 서열**

[0585] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR 또는 CAR-발현 세포는 CD19 CAR-발현 세포(예를 들어, 인간 CD19에 결합하는 CAR 분자 발현하는 세포)이다.

[0586] 일부 구현예에서, CD19 CAR의 항원 결합 도메인은 문헌[Nicholson et al. Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997)]에 기술된 FMC63 scFv 단편과 동일하거나 유사한 결합 특이성을 갖는다. 일부 구현예에서, CD19 CAR의 항원 결합 도메인은 문헌[Nicholson et al. *Mol. Immun.* 34 (16-17): 1157-1165 (1997)]에 기술된 scFv 단편을 포함한다.

[0587] 일부 구현예에서, CD19 CAR은 본원에 참조로 포함되는 WO2014/153270의 표 3에 따른 항원 결합 도메인(예를 들어, 인간화 항원 결합 도메인)을 포함한다. 또한, WO2014/153270에는 다양한 CAR 구성체의 결합 및 효능의 분석 방법이 기술되어 있다.

[0588] 일부 구현예에서, 모체 뮤린 scFv 서열은 PCT WO2012/079000(본원에 참조로 포함됨)에 제공되는 CAR19 구성체이다. 일부 구현예에서, 항-CD19 결합 도메인은 WO2012/079000에 기술된 scFv이다.

[0589] 일부 구현예에서, CAR 분자는 PCT 공보 WO2012/079000에 서열번호 12로서 제공된 융합 폴리펩티드 서열을 포함하고, 이는 인간 CD19에 특이적으로 결합하는 뮤린 기원의 scFv 단편을 제공한다.

[0590] 일부 구현예에서, CD19 CAR은 PCT 공보 WO2012/079000에 서열번호 12로서 제공된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 아미노산 서열은

[0591] (MALPVTALLLPLALLLHAARP)diqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkglewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgqgtsvtvsssttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr(서열번호 1053), 또는 이와 실질적으로 상동성인 서열이다. 신호 펩티드의 선택적 서열은 대문자와 괄호로 표시되어 있다.

[0592] 일부 구현예에서, 아미노산 서열은

[0593] diqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkglewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgqgtsvtvsssttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr(서열번호 1054), 또는 이와 실질적으로 상동성인 서열이다.

[0594] 일부 구현예에서, CAR 분자는 다음의 아미노산 서열을 포함하는 인간화 CD19 CAR이다:

[0595] MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR(서열번호 3202)

[0596] 일부 구현예에서, CAR 분자는 다음의 아미노산 서열을 포함하는 인간화 CD19 CAR이다:

[0597] EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR(서열번호 3203)

[0598] 일부 구현예에서, CD19 CAR은 USAN 명칭 TISAGENLECLEUCEL-T를 갖는다. 구현예에서, CTL019는 EF-1 알파 프로모터의 제어하에 CTL019 이식유전자를 함유하는 자가-비활성화, 복제 결핍 렌티바이러스(LV) 벡터를 이용한 형질도입을 통한 안정적인 삽입에 의해 매개되는 T 세포의 유전자 변형에 의해 제조된다. CTL019는 이식유전자 양성 T 세포 백분율에 기초하여 대상체에게 전달되는 이식유전자 양성 및 음성 T 세포의 혼합물일 수 있다.

[0599] 일부 구현예에서, CD19에 특이적으로 결합하는 CAR T 세포는 INN 명칭 Axicabtagene ciloleucel을 갖는다. 일 구현예에서, CD19에 특이적으로 결합하는 CAR T 세포는 USAN 명칭 brexucabtagene autoleucel을 갖는다. 일부 구현예에서, Axicabtagene ciloleucel은 YESCARTA®, Axi-cel, 또는 KTE-C19로도 알려져 있다. 일부 구현예에서, brexucabtagene autoleucel은 KTE-X19 또는 TECARTUS®로도 알려져 있다.

[0600] 일 구현예에서, CD19에 특이적으로 결합하는 CAR T 세포는 INN 명칭 Lisocabtagene maraleucel을 갖는다. 일부 구현예에서, Lisocabtagene maraleucel은 JCAR017로도 알려져 있다.

[0601] 다른 구현예에서, CD19 CAR은 본원에 참조로 포함되는 WO2014/153270의 표 3에 따른 항원 결합 도메인(예를 들어, 인간화 항원 결합 도메인)을 포함한다.

[0602] 뮤린 CD19 항체의 인간화는 마우스-특이적 잔기가 CART19 치료, 즉 CAR19 구성체로 형질도입된 T 세포를 사용한 치료를 받은 환자에서 인간-항-마우스 항원(HAMA) 반응을 유도할 수 있는 임상 환경에 바람직하다. 인간화 CD19

CAR 서열의 생성, 특성화, 및 효능은 전문(실시예 1 내지 5(p. 115-159) 포함)이 본원에 참조로 포함되는 국제 출원 WO2014/153270에 기술되어 있다.

[0603] 일부 구현예에서, CD19 CAR 구성체는 본원에 참조로 포함되는 PCT 공보 WO 2012/079000에 기술되어 있으며, 뮤린 CD19 CAR 및 scFv 구성체의 아미노산 서열, 또는 상기 임의의 서열과 실질적으로 동일한(본원에 기재된 임의의 서열과 적어도 85%, 90%, 95% 이상 동일한) 서열이 아래 **표 3**에 제시되어 있다.

표 3

예시적인 CD19 CAR 구성체

서열번호	영역	서열
CTL019		
서열번호 1055	CTL019 전체 아미노산 서열	MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCR ASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGG GGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKM NSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPA PRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRR EEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 1056	CTL019 전체 뉴클레오티드 서열	ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGC TGCTCCACGCCGCCAGGCCGGACATCCAGATGACACAGACTA CATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAG TTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGTAAATATTTAAATTGGTAT CAGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAACTCCTGATCTACCAT ACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTCAGTGGC AGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGG AGCAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTAATAC GCTTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAGATCAC AGGTGGCGGTGGCTCGGGCGGTGGTGGGTCGGGTGGCGGCGG ATCTGAGGTGAAACTGCAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGC GCCCTCACAGAGCCTGTCCGTCACATGCACTGTCTCAGGGGTC TCATTACCCGACTATGGTGTAAGCTGGATTCGCCAGCCTCCAC GAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTAATATGGGGTAGTGAAA CCACATACTATAATTCAGCTCTCAAATCCAGACTGACCATCAT CAAGGACAACTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTAAAAATGAACAG TCTGCAAACTGATGACACAGCCATTTACTACTGTGCCAAACAT TATTACTACGGTGGTAGCTATGCTATGGACTACTGGGGCCAAG GAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAACCACGACGCCAGCGCCGCG ACCACCAACACCGGCGCCCACCATCGCGTCGCAGCCCCTGTCC CTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTG CACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGATATCTACATCTGGG CGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGT TATCACCCTTTACTGCAAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTAT ATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAAACTACTCAAG AGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAG GAGGATGTGAACTGAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACG CCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGC TCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGA GACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGG AAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGAT AAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAG CGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTC AGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAG GCCCTGCCCCCTCGC
서열번호 1057	CTL019 scFv 도메인	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVK LLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVA PSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTY

[0604]

		YNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGTSVTVSS
mCAR1		
서열번호 1058	mCAR1 scFv	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQ GLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLT SEDSAVYSCARKTISSVVDFYFDYWGQGTTVTGGGSGGGSGGGS GGGSELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQK PGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLAD YFCQYNRYPYTSFFFTKLEIKRRS
서열번호 1059	mCAR1 전체 아미노산 서열	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQ GLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLT SEDSAVYSCARKTISSVVDFYFDYWGQGTTVTGGGSGGGSGGGS GGGSELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQK PGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLAD YFCQYNRYPYTSFFFTKLEIKRRSKIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIH VKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVK FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
mCAR2		
서열번호 1060	mCAR2 scFv	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVK LLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGL VAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSET TYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYY YGGSYAMDYWGQGTSVTVSSE
서열번호 1061	mCAR2 아미노산 서열	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVK LLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGL VAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSET TYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYY YGGSYAMDYWGQGTSVTVSSESKYGPPCPPCPMFWVLVVVGG VLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRL
서열번호 1062	mCAR2 전체 아미노산 서열	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVK LLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGL VAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSET TYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYY YGGSYAMDYWGQGTSVTVSSESKYGPPCPPCPMFWVLVVVGG VLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRLEG GGEGRGSLLTCGDVEENPGPRMLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPRK VCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFRGDSFT HTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGR TKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTI NWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPE

[0605]

		PRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPREFVENSECIQCHPECLP QAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLV WKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPTNGPKIPSIATGMV GALLLLLVVALGIGLFM
mCAR3		
서열번호 1063	mCAR3 scFv	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVK LLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGL VAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSET TYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYY YGGSYAMDYWGQGTSVTVSS
서열번호 1064	mCAR3 전체 아미노산 서열	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVK LLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGL VAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSET TYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYY YGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIH VKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVK FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
SSJ25-C1		
서열번호 1065	SSJ25-C1 VH 서열	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQ GLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLT SEDSAVYSCARKTISSVVDFYFDYWGQGTTVT
서열번호 1066	SSJ25-C1 VL	ELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQS PKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADYFYF CQYNRYPYTSGGGTKLEIKRRS
인간화 CAR1		
서열번호 1067	CAR1 scFv 도메인	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPR LLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQG NTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVK PSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTY YSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGTLVTVSS
서열번호 1068	CAR 1 - 전체 - aa	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKL SSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTTP APRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
인간화 CAR2		
서열번호 1069	CAR2 scFv 도메인 - aa (링커는	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPR LLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQG NTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVK PSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTY

[0606]

	밀줄 적용)	YQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGTLVTVSS
서열번호 1070	CAR2 scFv 도메인 - nt	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgctcggcccgaaattg tgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtgagcgcgcaaccctgtcttgcagagcct cccaagacatctcaaaataccttaattggtatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatcta ccacaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactaca ccctcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaagggaacaccctgcc ctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggaggtggcagcggaggaggtgggtcc ggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaact ctttcactgacttgtactgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccacc ggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactaccaatcatccctcaag tcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcag ccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactgggg acagggtactctggtcaccgtgtccagccaccaccatcatcaccatcaccat
서열번호 1071	CAR 2 - 전체 - aa	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKL SSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTTP APRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 3207	CAR 2 - 전체 - aa; 리더 없음	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPR LLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQG NTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVK PSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTY YQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 1072	CAR 2 - 전체 - nt	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgctcggcccgaaattg tgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtgagcgcgcaaccctgtcttgcagagcct cccaagacatctcaaaataccttaattggtatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatcta ccacaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactaca ccctcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaagggaacaccctgcc ctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggaggtggcagcggaggaggtgggtcc ggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaact ctttcactgacttgtactgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccacc ggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactaccaatcatccctcaag tcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcag ccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactgggg acagggtactctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggctcct accatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtgca tacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggtacttgcggggtcctgc tgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccct tcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggagga aggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggggca gaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaagcggaga

[0607]

		ggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcagaaagaatccccaagagggcctgtacaacg agctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagag gcaaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttca catgcaggccctgccgcctcgg
서열번호 3208	CAR 2 - 전체 - nt; 리더 없음	gaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtgagcgcgcaaccctgtcttgca gagcctcccaagacatctcaaaatacctttaattggtatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttct gatctaccacaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccg actacaccctcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaagggaacac cctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggaggtggcagcggaggaggt gggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatca gaaactctttcactgacttgtactgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagaca gccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactaccaatcatc cctcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtg accgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggat tactggggacagggtactctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccc cggctcctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggg gccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggtacttgcgg ggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaa gcaacccttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagagg aggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagc agggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaa gcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcagaaagaatccccaagagggcctg tacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgca gaagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgac gctcttcacatgcaggccctgccgcctcgg
서열번호 3209	CAR 2 - 전체 - 헤어핀 변형이 있는 nt	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgctcggcccgaaattgtgatgac ccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtgagcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctca aaatacctttaattggtatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggctccattc tggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccctcactatcagctcactgcagccaga ggacttcgctgtctatttctgtcagcaagggaacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagatta aaggtggaggtggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaagcgga ccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtg tcttggatcagacagccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctcAgagactacttactac caatcatccctcaagtcTcgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgt gaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactgg ggacagggtactctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggctcctaccat cgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtgcataccgggggtc ttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcact ctttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactactcaa gaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagcc gcagcgcagatgctccagcctacAagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagaga ggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcagaaagaatc cccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggg gaacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgac gctcttcacatgcaggccctgccgcctcgg
서열번호 3210	CAR 2 - 전체 - nt (헤어핀 변형이 있고 리더 없음)	gaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtgagcgcgcaaccctgtcttgcagagcctc ccaagacatctcaaaatacctttaattggtatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacacca gccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccctcactatcagctc actgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaagggaacaccctgccctacacctttggacagggcacc aagctcgagattaaaggtggaggtggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactc caagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagcggagtgtctctccc cgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctcAg agactacttactaccaatcatccctcaagtcTcgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactg aaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgc aatggattactggggacagggtactctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccc cggctcctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtgc atacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttc

[0608]

		actcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgt gcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaactgcgc gtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacAagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatct tggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgc gcagaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagatt ggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaa ggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctcgg
서열번호 1073	CAR2 - 가용성 scFv - aa	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnw yqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtklei kggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewig viwgsettyyqssllksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtl vtvss**hhhhhhhh**
서열번호 3202	CAR 2A - 완전 - aa; 리더는 밑줄 적용	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDI SKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQ PEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQ ESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSE TTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGG SYAMDYWGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 3203	CAR 2A - 전체 - aa; 리더 없음	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYH TSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQ GTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE EEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 3211	CAR 2A - 전체 - nt; 리더는 밑줄 적용	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgctcggcccgaaattg tgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcaccccggtgagcgcgcaaccctgtcttgcagagcct cccaagacatctcaaaatacctttaattggtatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatcta ccacaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactaca ccctcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaagggaacaccctgcc ctacaccttttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggaggtggcagcggaggaggtgggtcc ggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaact ctttcactgacttgtactgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccacc ggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactaccaatcatccctcaag tcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcag ccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactgggg acagggtactctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggctcct accatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtgca tacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggtacttgcggggtcctgc tgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccct tcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggagga aggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctaccagcaggggca gaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaagcggaga ggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcagaaagaatccccaagagggcctgtacaacg agctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagag gcaaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttca catgcaggccctgccgcctcgg
서열번호 3212	CAR 2A - 전체 - nt; 리더 없음	gaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcaccccggtgagcgcgcaaccctgtcttgca gagcctcccaagacatctcaaaatacctttaattggtatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttct gatctaccacaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccg

[0609]

		actacaccctcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaagggaacac cctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggaggtggcagcggaggaggt gggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatca gaaactctttcactgacttgtactgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagaca gccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactaccaatcatc cctcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtg accgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggat tactggggacagggtactctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccc cggctcctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggg gccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggtacttgcgg ggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaa gcaacccttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagagg aggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctaccagc aggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaa gcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcagaaagaatccccaagagggcctg tacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgca gaagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgac gctcttcacatgcaggccctgccgcctcgg
서열번호 3213	CAR 2A - 전체 - nt; 헤어핀 변형이 있고 리더는 밑줄 적용	atggccctccctgtaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgctcggcccgaaattgtgatgac ccagtcacccgccactcttagccttcacccggtgagcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctca aaatacctaattggtatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggctccattc tggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccctcactatcagctcactgcagccaga ggacttcgctgtctatttctgtcagcaagggaacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagatta aaggtggaggtggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaagcgga ccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtg tcttggatcagacagccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctcAgagactacttactac caatcatcctcaagtcTcgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgt gaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactgg ggacagggtactctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggctcctaccat cgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtgcatacccggggtc ttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcact ctttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactactcaa gaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagcc gcagcgcagatgctccagcctacCagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagaga ggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcagaaagaatc cccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggg gaacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgac gctcttcacatgcaggccctgccgcctcgg
서열번호 3214	CAR 2A - 전체 - nt; 헤어핀 변형이 있고 리더 없음	gaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtgagcgcgcaaccctgtcttgcagagcctc ccaagacatctcaaaatacctaattggtatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacacca gccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccctcactatcagctc actgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaagggaacaccctgccctacacctttggacagggcacc aagctcgagattaaaggtggaggtggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactc caagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagcggagtgtctctccc cgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctcAg agactacttactaccaatcatccctcaagtcTcgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactg aaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgc aatggattactggggacagggtactctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccc cggctcctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtgc atacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttc actcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgt gcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaactgcgc gtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacCagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatct tggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgc gcagaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagatt ggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaa ggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctcgg
인간화 CAR3		

[0610]

서열번호 1074	CAR3 scFv 도메인	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGL EWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADT AVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPG QAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC QQGNTLPYTFGQGTKLEIK
서열번호 1075	CAR 3 - 전체 - aa	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTIS KDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLS CRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTTPAP RPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
인간화 CAR4		
서열번호 1076	CAR4 scFv 도메인	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGL EWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADT AVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPG QAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC QQGNTLPYTFGQGTKLEIK
서열번호 1077	CAR 4 - 전체 - aa	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTI SKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATL SCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSG SGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTTPA PRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRR EEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
인간화 CAR5		
서열번호 1078	CAR5 scFv 도메인	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPR LLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQG NTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESG PGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWG SETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKH YYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS
서열번호 1079	CAR 5 - 전체 - aa	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR

[0611]

[0612]

인간화 CAR6		
서열번호 1080	CAR6 scFv 도메인	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPR LLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQG NTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESG PGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWG SETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAK HYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS
서열번호 1081	CAR6 - 전체 - aa	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
인간화 CAR7		
서열번호 1082	CAR7 scFv 도메인	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGL EWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADT AVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWY QQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF AVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK
서열번호 1083	CAR 7 - 전체 - aa	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTIS KDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPG ERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPAR FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR
인간화 CAR8		
서열번호 1084	CAR8 scFv 도메인	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGL EWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADT AVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWY QQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF AVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK
서열번호 1085	CAR 8 - 전체 - aa	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTI SKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSP GERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPA RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEI KTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNE

		LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR
인간화 CAR9		
서열번호 1086	CAR9 scFv 도메인	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPR LLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQG NTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESG PGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWG SETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAK HYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS
서열번호 1087	CAR 9 - 전체 - aa	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
인간화 CAR10		
서열번호 1088	CAR10 scFv 도메인	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGL EWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADT AVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWY QQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF AVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK
서열번호 1089	CAR 10 - 전체 - aa	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
인간화 CAR11		
서열번호 1090	CAR11 scFv 도메인	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPR LLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQG NTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVK PSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTY YNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGTLVTVSS
서열번호 1091	CAR 11 - 전체 - aa	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTI SKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSP GERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPA RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEI

[0613]

		KTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR
인간화 CAR12		
서열번호 1092	CAR12 scFv 도메인	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGL EWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADT AVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPG QAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC QQGNTLPYTFGQGTKLEIK
서열번호 1093	CAR 12 - 전체 - aa	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKL SSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTTP APRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CAR A		
서열번호 3215	CAR A - 전체 - nt; 리더 있음	atgcttctcctggtgacaagccttctgctctgtgagttaccacacccagcattcctcctgatcccagacatccagatg acacagactacatcctccctgtctgcctctctgggagacagagtcaccatcagttgcagggcaagtcaggacatta gtaaatatttaaattggtatcagcagaaaccagatggaactgttaaactcctgatctaccatacatcaagattacactc aggagtcccatcaaggttcagtggcagtgggtctggaacagattattctctcaccattagcaacctggagcaagaa gatattgccacttacttttgccaacagggtaatacgcttccgtacacgttcggaggggggactaagttggaaataac aggctccacctctggatccggcaagcccggatctggcgagggatccaccaagggcgaggtgaaactgcagga gtcaggacctggcctggtggcgccctcacagagcctgtccgtcacatgcactgtctcaggggtctcattacccgac tatggtgtaagctggattcgccagcctccacgaaagggtctggagtggctgggagtaatatggggtagtgaaacc acatactataattcagctctcaaatccagactgaccatcatcaaggacaactccaagagccaagttttcttaaaaatg aacagtctgcaaactgatgacacagccatttactactgtgccaaacattattactacggtggtagctatgctatggact actggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctcagcggccgcaattgaagttatgtatcctcctcctcttacctagac aatgagaagagcaatggaaccattatccatgtgaaagggaaacacctttgtccaagtcccctatttcccggaccttct aagccctttgggtgctggtggtggttgggggagtcctggcttgctatagcttgctagtaacagtggcctttattatttt ctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccgccccgggccc acccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcagg agcgcagacgcccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagag gagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaccctc aggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcga gcgccggaggggcaaggggcacgatggccttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgc ccttcacatgcaggccctgcccccctcgc
서열번호 3216	CAR A- 전체 아미노산 이식유전자 서열; 리더는 밑줄 적용	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIS KYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLE QEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKL QESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWG SETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHL CPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSD YMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPP R
서열번호	CAR A-	atgcttctcctggtgacaagccttctgctctgtgagttaccacacccagcattcctcctgatcccagacatccagatg

[0614]

3217	CD19 scFv 뉴클레오티드 서열 (리더는 밑줄 적용)	acacagactacatcctccctgtctgcctctctgggagacagagtcaccatcagttgcagggcaagtcaggacatta gtaaatatttaaattggtatcagcagaaaccagatggaactgttaaactcctgatctaccatacatcaagattacactc aggagtcccatcaaggttcagtggcagtgggtctggaacagattattctctcaccattagcaacctggagcaagaa gatattgccacttacttttgccaacagggtaatacgcttccgtacacgttcggaggggggactaagttggaaataac aggctccacctctggatccggcaagcccggatctggcgagggatccaccaagggcgaggtgaaactgcagga gtcaggacctggcctggtggcgccctcacagagcctgtccgtcacatgcactgtctcaggggtctcattacccgac tatggtgtaagctggattcgccagcctccacgaaagggtctggagtggctgggagtaatatggggtagtgaaacc acatactataattcagctctcaaatccagactgaccatcatcaaggacaactccaagagccaagtttttcttaaaaatg aacagtctgcaaactgatgacacagccatttactactgtgccaaacattattactacggtggtagctatgctatggact actggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca
서열번호 3218	CAR A-CD19 scFv 아미노산 서열; 리더는 밑줄 적용	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIS KYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLE QEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKL QESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWG SETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGTSVTVS
서열번호 3219	CAR A-전체 뉴클레오티드 서열; 리더 없음	gacatccagatgacacagactacatcctccctgtctgcctctctgggagacagagtcaccatcagttgcagggcaa gtcaggacattagtaaatatttaaattggtatcagcagaaaccagatggaactgttaaactcctgatctaccatacatc aagattacactcaggagtcccatcaaggttcagtggcagtgggtctggaacagattattctctcaccattagcaacct ggagcaagaagatattgccacttacttttgccaacagggtaatacgcttccgtacacgttcggaggggggactaag ttggaaataacaggctccacctctggatccggcaagcccggatctggcgagggatccaccaagggcgaggtga aactgcaggagtcaggacctggcctggtggcgccctcacagagcctgtccgtcacatgcactgtctcaggggtct cattacccgactatggtgtaagctggattcgccagcctccacgaaagggtctggagtggctgggagtaatatggg gtagtgaaaccacatactataattcagctctcaaatccagactgaccatcatcaaggacaactccaagagccaagtt ttcttaaaaatgaacagtctgcaaactgatgacacagccatttactactgtgccaaacattattactacggtggtagct atgctatggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca
서열번호 1064	CAR A-전체 아미노산 이식유전자 서열; 리더 없음	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYH TSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGG GTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVS GVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNS KSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSA AAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVG GVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPY APPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 3220	CAR A-CD19 scFv 뉴클레오티드; 리더 없음	gacatccagatgacacagactacatcctccctgtctgcctctctgggagacagagtcaccatcagttgcagggcaa gtcaggacattagtaaatatttaaattggtatcagcagaaaccagatggaactgttaaactcctgatctaccatacatc aagattacactcaggagtcccatcaaggttcagtggcagtgggtctggaacagattattctctcaccattagcaacct ggagcaagaagatattgccacttacttttgccaacagggtaatacgcttccgtacacgttcggaggggggactaag ttggaaataacaggctccacctctggatccggcaagcccggatctggcgagggatccaccaagggcgaggtga aactgcaggagtcaggacctggcctggtggcgccctcacagagcctgtccgtcacatgcactgtctcaggggtct cattacccgactatggtgtaagctggattcgccagcctccacgaaagggtctggagtggctgggagtaatatggg gtagtgaaaccacatactataattcagctctcaaatccagactgaccatcatcaaggacaactccaagagccaagtt ttcttaaaaatgaacagtctgcaaactgatgacacagccatttactactgtgccaaacattattactacggtggtagct atgctatggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca
서열번호 1063	CAR A-CD19 scFv 아미노산	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYH TSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGG GTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVS GVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNS

[0615]

	서열; 리더 없음	KSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS
CAR B		
서열번호 3221	CAR B - 전체 뉴클레오티드 서열; 리더는 밑줄 적용	ATGCTGCTGCTGGTGACCAGCCTGCTGCTGTGCGAGCTGCCCCACCC CGCCTTTCTGCTGATCCCCGACATCCAGATGACCCAGACCACCTCCA GCCTGAGCGCCAGCCTGGGCGACCGGGTGACCATCAGCTGCCGGGC CAGCCAGGACATCAGCAAGTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCC GACGGCACCGTCAAGCTGCTGATCTACCACACCAGCCGGCTGCACAG CGGCGTGCCCAGCCGGTTTAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTACA GCCTGACCATCTCCAACCTGGAACAGGAAGATATCGCCACCTACTTT TGCCAGCAGGGCAACACACTGCCCTACACCTTTGGCGGCGGAACAA AGCTGGAAATCACCGGCAGCACCTCCGGCAGCGGCAAGCCTGGCAG CGGCGAGGGCAGCACCAAGGGCGAGGTGAAGCTGCAGGAAAGCGG CCCTGGCCTGGTGGCCCCCAGCCAGAGCCTGAGCGTGACCTGCACCG TGAGCGGCGTGAGCCTGCCCGACTACGGCGTGAGCTGGATCCGGCA GCCCCCCAGGAAGGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATCTGGGGCAGC GAGACCACCTACTACAACAGCGCCCTGAAGAGCCGGCTGACCATCA TCAAGGACAACAGCAAGAGCCAGGTGTTCCTGAAGATGAACAGCCT GCAGACCGACGACACCGCCATCTACTACTGCGCCAAGCACTACTACT ACGGCGGCAGCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCAGCGT GACCGTGAGCAGCGAATCTAAGTACGGACCGCCCTGCCCCCCTTGCC CTATGTTCTGGGTGCTGGTGGTGGTCGGAGGCGTGCTGGCCTGCTAC AGCCTGCTGGTCACCGTGGCCTTCATCATCTTTTGGGTGAAACGGGG CAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAG TACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAA GAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTGCGGGTGAAGTTCAGCAGAAGCG CCGACGCCCCTGCCTACCAGCAGGGCCAGAATCAGCTGTACAACGA GCTGAACCTGGGCAGAAGGGAAGAGTACGACGTCCTGGATAAGCGG AGAGGCCGGGACCCTGAGATGGGCGGCAAGCCTCGGCGGAAGAACC CCCAGGAAGGCCTGTATAACGAACTGCAGAAAGACAAGATGGCCGA GGCCTACAGCGAGATCGGCATGAAGGGCGAGCGGAGGCGGGGCAAG GGCCACGACGGCCTGTATCAGGGCCTGTCCACCGCCACCAAGGATAC CTACGACGCCCTGCACATGCAGGCCCTGCCCCCAAGG
서열번호 3222	CAR B - 전체 이식유전자 아미노산 서열; 리더는 밑줄 적용	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIS KYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLE QEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKL QESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWG SETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGTSVTVSSESKYGPPCPPCPMFWVLVVVGGVLACYSL LVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 3223	CAR B-CD19 scFv 뉴클레오티드 서열 (리더는 밑줄 적용)	ATGCTGCTGCTGGTGACCAGCCTGCTGCTGTGCGAGCTGCCCCACCC CGCCTTTCTGCTGATCCCCGACATCCAGATGACCCAGACCACCTCCA GCCTGAGCGCCAGCCTGGGCGACCGGGTGACCATCAGCTGCCGGGC CAGCCAGGACATCAGCAAGTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCC GACGGCACCGTCAAGCTGCTGATCTACCACACCAGCCGGCTGCACAG CGGCGTGCCCAGCCGGTTTAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTACA GCCTGACCATCTCCAACCTGGAACAGGAAGATATCGCCACCTACTTT TGCCAGCAGGGCAACACACTGCCCTACACCTTTGGCGGCGGAACAA AGCTGGAAATCACCGGCAGCACCTCCGGCAGCGGCAAGCCTGGCAG CGGCGAGGGCAGCACCAAGGGCGAGGTGAAGCTGCAGGAAAGCGG CCCTGGCCTGGTGGCCCCCAGCCAGAGCCTGAGCGTGACCTGCACCG TGAGCGGCGTGAGCCTGCCCGACTACGGCGTGAGCTGGATCCGGCA GCCCCCCAGGAAGGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATCTGGGGCAGC GAGACCACCTACTACAACAGCGCCCTGAAGAGCCGGCTGACCATCA TCAAGGACAACAGCAAGAGCCAGGTGTTCCTGAAGATGAACAGCCT GCAGACCGACGACACCGCCATCTACTACTGCGCCAAGCACTACTACT

[0616]

[0617]

		ACGGCGGCAGCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCAGCGT GACCGTGAGCAGC
서열번호 3224	CAR B- CD19 scFv 아미노산 서열; 리더는 밑줄 적용	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIS KYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLE QEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKL QESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWG SETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGTSVTVSS
서열번호 3225	CAR B- 전체 뉴클레오티 드 서열; 리더 없음	GACATCCAGATGACCCAGACCACCTCCAGCCTGAGCGCCAGCCTGG GCGACCGGGTGACCATCAGCTGCCGGGCCAGCCAGGACATCAGCAA GTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGACGGCACCGTCAAGCTGC TGATCTACCACACCAGCCGGCTGCACAGCGGCGTGCCCAGCCGGTTT AGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTACAGCCTGACCATCTCCAACCT GGAACAGGAAGATATCGCCACCTACTTTTGCCAGCAGGGCAACACA CTGCCCTACACCTTTGGCGGCGGAACAAAGCTGGAAATCACCGGCAG CACCTCCGGCAGCGGCAAGCCTGGCAGCGGCGAGGGCAGCACCAAG GGCGAGGTGAAGCTGCAGGAAAGCGGCCCTGGCCTGGTGGCCCCCA GCCAGAGCCTGAGCGTGACCTGCACCGTGAGCGGCGTGAGCCTGCC CGACTACGGCGTGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCCAGGAAGGGCCTG GAATGGCTGGGCGTGATCTGGGGCAGCGAGACCACCTACTACAACA GCGCCCTGAAGAGCCGGCTGACCATCATCAAGGACAACAGCAAGAG CCAGGTGTTCCTGAAGATGAACAGCCTGCAGACCGACGACACCGCC ATCTACTACTGCGCCAAGCACTACTACTACGGCGGCAGCTACGCCAT GGACTACTGGGGCCAGGGCACCAGCGTGACCGTGAGCAGCGAATCT AAGTACGGACCGCCCTGCCCCCCTTGCCCTATGTTCTGGGTGCTGGT GGTGGTCGGAGGCGTGCTGGCCTGCTACAGCCTGCTGGTCACCGTGG CCTTCATCATCTTTTGGGTGAAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTAT ATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAAACTACTCAAGAGGA AGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAGGAGGATGT GAACTGCGGGTGAAGTTCAGCAGAAGCGCCGACGCCCCTGCCTACC AGCAGGGCCAGAATCAGCTGTACAACGAGCTGAACCTGGGCAGAAG GGAAGAGTACGACGTCCTGGATAAGCGGAGAGGCCGGGACCCTGAG ATGGGCGGCAAGCCTCGGCGGAAGAACCCCCAGGAAGGCCTGTATA ACGAACTGCAGAAAGACAAGATGGCCGAGGCCTACAGCGAGATCGG CATGAAGGGCGAGCGGAGGCGGGGCAAGGGCCACGACGGCCTGTAT CAGGGCCTGTCCACCGCCACCAAGGATACCTACGACGCCCTGCACAT GCAGGCCCTGCCCCCAAGG
서열번호 3226	CAR B- 전체 아미노산 이식유전자 서열; 리더 없음	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYH TSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGG GTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVS GVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNS KSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSE SKYGPPCPPCPMFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYI FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPP R
서열번호 3227	CAR B- CD19 scFv 서열; 리더 없음	GACATCCAGATGACCCAGACCACCTCCAGCCTGAGCGCCAGCCTGG GCGACCGGGTGACCATCAGCTGCCGGGCCAGCCAGGACATCAGCAA GTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGACGGCACCGTCAAGCTGC TGATCTACCACACCAGCCGGCTGCACAGCGGCGTGCCCAGCCGGTTT AGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTACAGCCTGACCATCTCCAACCT GGAACAGGAAGATATCGCCACCTACTTTTGCCAGCAGGGCAACACA CTGCCCTACACCTTTGGCGGCGGAACAAAGCTGGAAATCACCGGCAG CACCTCCGGCAGCGGCAAGCCTGGCAGCGGCGAGGGCAGCACCAAG GGCGAGGTGAAGCTGCAGGAAAGCGGCCCTGGCCTGGTGGCCCCCA GCCAGAGCCTGAGCGTGACCTGCACCGTGAGCGGCGTGAGCCTGCC CGACTACGGCGTGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCCAGGAAGGGCCTG GAATGGCTGGGCGTGATCTGGGGCAGCGAGACCACCTACTACAACA

		GCGCCCTGAAGAGCCGGCTGACCATCATCAAGGACAACAGCAAGAG CCAGGTGTTCCTGAAGATGAACAGCCTGCAGACCGACGACACCGCC ATCTACTACTGCGCCAAGCACTACTACTACGGCGGCAGCTACGCCAT GGACTACTGGGGCCAGGGCACCAGCGTGACCGTGAGCAGC
서열번호 1063	CAR B-CD19 scFv 서열; 리더 없음	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYH TSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGG GTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVS GVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNS KSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS
퓨린 CART19		
서열번호 1094	HCDR1 (Kabat)	DYGVS
서열번호 1095	HCDR2 (Kabat)	VIWGSETTYYNSALKS
서열번호 1096	HCDR3 (Kabat)	HYYYGGSYAMDY
서열번호 1097	LCDR1 (Kabat)	RASQDISKYLN
서열번호 1098	LCDR2 (Kabat)	HTSRLHS
서열번호 1099	LCDR3 (Kabat)	QQGNTLPYT
인간화 CART19 a		
서열번호 1100	HCDR1 (Kabat)	DYGVS
서열번호 1101	HCDR2 (Kabat)	VIWGSETTYYSSSLKS
서열번호 1102	HCDR3 (Kabat)	HYYYGGSYAMDY
서열번호 1103	LCDR1 (Kabat)	RASQDISKYLN
서열번호 1104	LCDR2 (Kabat)	HTSRLHS
서열번호 1105	LCDR3 (Kabat)	QQGNTLPYT
인간화 CART19 b		
서열번호 1106	HCDR1 (Kabat)	DYGVS
서열번호 1107	HCDR2 (Kabat)	VIWGSETTYYQSSLKS
서열번호 1108	HCDR3 (Kabat)	HYYYGGSYAMDY
서열번호 1109	LCDR1 (Kabat)	RASQDISKYLN
서열번호 1110	LCDR2 (Kabat)	HTSRLHS
서열번호 1111	LCDR3 (Kabat)	QQGNTLPYT

[0618]

인간화 CART19 c		
서열번호 1112	HCDR1 (Kabat)	DYGVS
서열번호 1113	HCDR2 (Kabat)	VIWGSETTYYNSSLKS
서열번호 1114	HCDR3 (Kabat)	HYYYGGSYAMDY
서열번호 1115	LCDR1 (Kabat)	RASQDISKYLN
서열번호 1116	LCDR2 (Kabat)	HTSRLHS
서열번호 1117	LCDR3 (Kabat)	QQGNTLPYT

[0619]

[0620] 인간화 항-CD19 scFv 도메인을 포함하는 CD19 CAR 구성체는 본원에 참조로 포함되는 PCT 공보 WO 2014/153270에 기술되어 있다.

[0621] 항-CD19 scFv 도메인의 뮤린 서열 및 인간화 CDR 서열은 **표 4**(중쇄 가변 도메인) 및 **표 5**(경쇄 가변 도메인)에 제시되어 있다. 서열번호는 표 3에 있는 것을 참조한다.

표 4

CD19 항체의 예시적인 중쇄 가변 도메인 CDR(Kabat) 서열번호

[0622]

후보	HCDR1	HCDR2	HCDR3
뮤린_CART19	서열번호 1094	서열번호 1095	서열번호 1096
인간화_CART19 a	서열번호 1100	서열번호 1101	서열번호 1102
인간화_CART19 b	서열번호 1106	서열번호 1107	서열번호 1108
인간화_CART19 c	서열번호 1112	서열번호 1113	서열번호 1114

표 5

CD19 항체의 예시적인 경쇄 가변 도메인 CDR(Kabat) 서열번호

[0623]

후보	LCDR1	LCDR2	LCDR3
뮤린_CART19	서열번호 1097	서열번호 1098	서열번호 1099
인간화_CART19 a	서열번호 1103	서열번호 1104	서열번호 1105
인간화_CART19 b	서열번호 1109	서열번호 1110	서열번호 1111
인간화_CART19 c	서열번호 1115	서열번호 1116	서열번호 1117

[0624] 당업계에 알려진 임의의 CD19 CAR, 예를 들어 임의의 공지된 CD19 CAR의 CD19 항원 결합 도메인을 본 발명에 따라 사용할 수 있다. 예를 들어 LG-740; 문헌[미국 특허 8,399,645호; 미국 특허 7,446,190호; Xu et al., Leuk Lymphoma. 2013 54(2):255-260(2012); Cruz et al., Blood 122(17):2965-2973 (2013); Brentjens et al., Blood, 118(18):4817-4828 (2011); Kochenderfer et al., Blood 116(20):4099-102 (2010); Kochenderfer et al., Blood 122 (25):4129-39(2013); 및 16th Annu Meet Am Soc Gen Cell Ther (ASGCT) (May 15-18, Salt Lake City) 2013, Abst 10]에 기재된 CD19 CAR.

[0625] 예시적인 CD19 CAR은 본원에 기재된, 예를 들어 본원에 기재된 하나 이상의 표에 있는 CD19 CAR 또는 문헌[Xu et al. Blood 123.24(2014):3750-9; Kochenderfer et al. Blood 122.25(2013):4129-39, Cruz et al. Blood 122.17(2013):2965-73, NCT00586391, NCT01087294, NCT02456350, NCT00840853, NCT02659943, NCT02650999, NCT02640209, NCT01747486, NCT02546739, NCT02656147, NCT02772198, NCT00709033, NCT02081937, NCT00924326, NCT02735083, NCT02794246, NCT02746952, NCT01593696, NCT02134262, NCT01853631, NCT02443831, NCT02277522, NCT02348216, NCT02614066, NCT02030834, NCT02624258, NCT02625480, NCT02030847, NCT02644655, NCT02349698, NCT02813837, NCT02050347, NCT01683279, NCT02529813, NCT02537977, NCT02799550, NCT02672501, NCT02819583, NCT02028455, NCT01840566, NCT01318317, NCT01864889, NCT02706405, NCT01475058, NCT01430390, NCT02146924, NCT02051257, NCT02431988, NCT01815749, NCT02153580, NCT01865617, NCT02208362, NCT02685670, NCT02535364, NCT02631044, NCT02728882, NCT02735291, NCT01860937, NCT02822326, NCT02737085, NCT02465983, NCT02132624, NCT02782351, NCT01493453, NCT02652910, NCT02247609, NCT01029366, NCT01626495, NCT02721407, NCT01044069, NCT00422383, NCT01680991, NCT02794961, 또는 NCT02456207]에 기술된 항-CD19 CAR을 포함하며, 각각의 문헌은 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0626] **BCMA CAR 및 BCMA 결합 서열**

[0627] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR 또는 CAR-발현 세포는 BCMA CAR-발현 세포(예를 들어, 인간 BCMA에 결합하는 CAR 분자 발현하는 세포)이다. 예시적인 BCMA CAR 분자는 본원에 참조로 포함되는 WO2016/014565의 표 1 또는 16에 개시된 서열을 포함할 수 있다. BCMA CAR 구성체는 선택적 리더 서열; 선택적 힌지 도메인, 예를 들어 CD8 힌지 도메인; 막관통 도메인, 예를 들어 CD8 막관통 도메인; 세포내 도메인, 예를 들어 4-1BB 세포내 도메인; 및 기능적 신호전달 도메인, 예를 들어 CD3 제타 도메인을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 도메인들은 인접하고, 동일 리딩 프레임 내에 존재하여 단일 융합 단백질을 형성한다. 다른 구현예에서, 도메인은 예를 들어 본원에 기재된 RCAR 분자에서와 같이 별개의 폴리펩티드에 존재한다.

[0628] 예시적인 BCMA CAR 분자 또는 이의 단편의 서열은 표 6 내지 8에 개시되어 있다. 일부 구현예에서, 전장 BCMA CAR 분자는 표 U, V, W, 및 X에 개시된 바와 같은 BCMA-1, BCMA-2, BCMA-3, BCMA-4, BCMA-5, BCMA-6, BCMA-7, BCMA-8, BCMA-9, BCMA-10, BCMA-11, BCMA-12, BCMA-13, BCMA-14, BCMA-15, 149362, 149363, 149364, 149365, 149366, 149367, 149368, 149369, BCMA_EBB-C1978-A4, BCMA_EBB-C1978-G1, BCMA_EBB-C1979-C1, BCMA_EBB-C1978-C7, BCMA_EBB-C1978-D10, BCMA_EBB-C1979-C12, BCMA_EBB-C1980-G4, BCMA_EBB-C1980-D2, BCMA_EBB-C1978-A10, BCMA_EBB-C1978-D4, BCMA_EBB-C1980-A2, BCMA_EBB-C1981-C3, BCMA_EBB-C1978-G4, A7D12.2, C11D5.3, C12A3.2, 또는 C13F12.1의 하나 이상의 CDR, VH, VL, scFv, 또는 전장 서열, 또는 이와 실질적으로 (예를 들어, 95~99%) 동일한 서열을 포함한다.

[0629] 항-BCMA CAR 구성체에 사용될 수 있는 추가의 예시적인 BCMA-표적화 서열은 WO 2017/021450, WO 2017/011804, WO 2017/025038, WO 2016/090327, WO 2016/130598, WO 2016/210293, WO 2016/090320, WO 2016/014789, WO 2016/094304, WO 2016/154055, WO 2015/166073, WO 2015/188119, WO 2015/158671, US 9,243,058, US 8,920,776, US 9,273,141, US 7,083,785, US 9,034,324, US 2007/0049735, US 2015/0284467, US 2015/0051266, US 2015/0344844, US 2016/0131655, US 2016/0297884, US 2016/0297885, US 2017/0051308, US 2017/0051252, US 2017/0051252, WO 2016/020332, WO 2016/087531, WO 2016/079177, WO 2015/172800, WO 2017/008169, US 9,340,621, US 2013/0273055, US 2016/0176973, US 2015/0368351, US 2017/0051068, US 2016/0368988, 및 US 2015/0232557에 개시되어 있으며, 이들의 전문은 본원에 참조로 포함된다. 일부 구현예에서, 추가의 예시적인 BCMA CAR 구성체는 PCT 공보 WO2012/0163805(이의 내용은 전체가 본원에 참조로 포함됨)로부터의 VH 및 VL 서열을 사용하여 생성된다.

표 6

예시적인 항-BCMA scFv 도메인 및 BCMA CAR 분자의 아미노산 및 핵산 서열 각 scFv 에 대한 아미노산 서열 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열이 또한 제공된다.

명칭/설명	서열 번호	서열
139109		
139109- aa ScFv 도메인	49	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLE WVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYY CSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSS LSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK
139109- nt ScFv 도메인	64	GAAGTGCAATTGGTGGAATCAGGGGGAGGACTTGTGCAGCCTGGA GGATCGCTGAGACTGTCATGTGCCGTGTCCGGCTTTGCCCTGTCCAA CCACGGGATGTCCTGGGTCCGCCGCGCGCCTGGAAAGGGCCTCGAA TGGGTGTCGGGTATTGTGTACAGCGGTAGCACCTACTATGCCGCAT CCGTGAAGGGGAGATTCACCATCAGCCGGGACAACTCCAGGAACA CTCTGTACCTCCAAATGAATTCGCTGAGGCCAGAGGACACTGCCAT CTACTACTGCTCCGCGCATGGCGGAGAGTCCGACGTCTGGGGACAG GGGACCACCGTGACCGTGTCTAGCGCGTCCGGCGGAGGCGGCAGC GGGGGTCGGGCATCAGGGGGCGGCGGATCGGACATCCAGCTCACC CAGTCCCCGAGCTCGCTGTCCGCCTCCGTGGGAGATCGGGTCACCA TCACGTGCCGCGCCAGCCAGTCGATTTCCTCCTACCTGAACTGGTAC CAACAGAAGCCCGGAAAAGCCCCGAAGCTTCTCATCTACGCCGCCT CGAGCCTGCAGTCAGGAGTGCCCTCACGGTTCTCCGGCTCCGGTTC CGGTACTGATTTCACCCTGACCATTTCCTCCCTGCAACCGGAGGACT TCGCTACTTACTACTGCCAGCAGTCGTACTCCACCCCCTACACTTTC GGACAAGGCACCAAGGTCGAAATCAAG
139109- aa VH	79	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLE WVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYY CSAHGGESDVWGQGTTVTVSS
139109- aa VL	94	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQ GTKVEIK
139109- aa 전체 CAR	109	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNS RNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPYTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIF KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQ NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR
139109- nt 전체 CAR	124	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAATCAGGGGGAGG ACTTGTGCAGCCTGGAGGATCGCTGAGACTGTCATGTGCCGTGTCC GGCTTTGCCCTGTCCAACCACGGGATGTCCTGGGTCCGCCGCGCGC CTGGAAAGGGCCTCGAATGGGTGTCGGGTATTGTGTACAGCGGTAG CACCTACTATGCCGCATCCGTGAAGGGGAGATTCACCATCAGCCGG GACAACTCCAGGAACACTCTGTACCTCCAAATGAATTCGCTGAGGC CAGAGGACACTGCCATCTACTACTGCTCCGCGCATGGCGGAGAGTC CGACGTCTGGGGACAGGGGACCACCGTGACCGTGTCTAGCGCGTCC

[0630]

		GGCGGAGGCGGCAGCGGGGGTCGGGCATCAGGGGGCGGCGGATCG GACATCCAGCTCACCCAGTCCCCGAGCTCGCTGTCCGCCTCCGTGG GAGATCGGGTCACCATCACGTGCCGCGCCAGCCAGTCGATTTCCTC CTACCTGAACTGGTACCAACAGAAGCCCGGAAAAGCCCCGAAGCTT CTCATCTACGCCGCCTCGAGCCTGCAGTCAGGAGTGCCCTCACGGT TCTCCGGCTCCGGTTCCGGTACTGATTTCACCCTGACCATTTCCTCC CTGCAACCGGAGGACTTCGCTACTTACTACTGCCAGCAGTCGTACT CCACCCCCTACACTTTCGGACAAGGCACCAAGGTCGAAATCAAGAC CACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCC TCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTG GTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTA CATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCAC TCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTA CATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAG GAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGC TGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCT ACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCG GAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCC AGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCT GTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGA GATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGG ACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCT CTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
전체 CAR (리더 서열 없음)	392	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLE WVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYY CSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSS LSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIKTT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF PEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
전체 CAR (링커 없음, 리더 서열 없음)	393	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLE WVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYY CSAHGGESDVWGQGTTVTVSSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQS ISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
139103		
139103- aa ScFv 도메인	39	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLG WVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVY YCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIV LTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS RRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQ GTKLEIK
139103- nt ScFv 도메인	54	CAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGCAACCCGGAA GATCGCTTAGACTGTCGTGTGCCGCCAGCGGGTTCACTTTCTCGAAC TACGCGATGTCCTGGGTCCGCCAGGCACCCGGAAAGGGACTCGGTT GGGTGTCCGGCATTTCCCGGTCCGGCGAAAATACCTACTACGCCGA

[0631]

		CTCCGTGAAGGGCCGCTTCACCATCTCAAGGGACAACAGCAAAAAC ACCCTGTACTTGCAAATGAACTCCCTGCGGGATGAAGATACAGCCG TGTACTATTGCGCCCGGTCGCCTGCCCATTACTACGGCGGAATGGA CGTCTGGGGACAGGGAACCACTGTGACTGTCAGCAGCGCGTCGGGT GGCGGCGGCTCAGGGGGTCGGGCCTCCGGGGGGGGAGGGTCCGAC ATCGTGCTGACCCAGTCCCCGGGAACCCTGAGCCTGAGCCCGGGAG AGCGCGCGACCCTGTCATGCCGGGCATCCCAGAGCATTAGCTCCTC CTTTCTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCGAGGCTG CTGATCTACGGCGCTAGCAGAAGGGCTACCGGAATCCCAGACCGGT TCTCCGGCTCCGGTTCCGGGACCGATTTCACCCTTACTATCTCGCGC CTGGAACCTGAGGACTCCGCCGTCTACTACTGCCAGCAGTACCACT CATCCCCGTCGTGGACGTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGATTAA G
139103- aa VH	69	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLG WVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVY YCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSS
139103- aa VL	84	DIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIY GASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTF GQGTKLEIK
139103- aa 전체 CAR	99	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSS ASGGGGSGGRASGGGGSDIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSF LAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR
139103- nt 전체 CAR	114	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGA CTCGTGCAACCCGGAAGATCGCTTAGACTGTCGTGTGCCGCCAGCG GGTTCACTTTCTCGAACTACGCGATGTCCTGGGTCCGCCAGGCACCC GGAAAGGGACTCGGTTGGGTGTCCGGCATTTCCCGGTCCGGCGAAA ATACCTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGCTTCACCATCTCAAG GGACAACAGCAAAAACACCCTGTACTTGCAAATGAACTCCCTGCGG GATGAAGATACAGCCGTGTACTATTGCGCCCGGTCGCCTGCCCATT ACTACGGCGGAATGGACGTCTGGGGACAGGGAACCACTGTGACTGT CAGCAGCGCGTCGGGTGGCGGCGGCTCAGGGGGTCGGGCCTCCGG GGGGGGAGGGTCCGACATCGTGCTGACCCAGTCCCCGGGAACCCTG AGCCTGAGCCCGGGAGAGCGCGCGACCCTGTCATGCCGGGCATCCC AGAGCATTAGCTCCTCCTTTCTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGG ACAGGCCCCGAGGCTGCTGATCTACGGCGCTAGCAGAAGGGCTACC GGAATCCCAGACCGGTTCTCCGGCTCCGGTTCCGGGACCGATTTCA CCCTTACTATCTCGCGCCTGGAACCTGAGGACTCCGCCGTCTACTAC TGCCAGCAGTACCACTCATCCCCGTCGTGGACGTTCGGACAGGGCA CCAAGCTGGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCAC CCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGG CATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGA CTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCG GGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGT CGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTG TGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGA

[0632]

		GGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAG CGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAA GAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGAT GGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAG AGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCAC CAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139105		
139105- aa ScFv 도메인	40	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLE WVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCSVHSFLAYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQTPL SLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSN RASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQG TKVEIK
139105- nt ScFv 도메인	55	CAAGTGCAACTCGTCGAATCCGGTGGAGGTCTGGTCCAACCTGGTA GAAGCCTGAGACTGTCGTGTGCGGCCAGCGGATTCACCTTTGATGA CTATGCTATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCAGGAAAGGGCCTGGAA TGGGTGTCGGGAATTAGCTGGAACTCCGGGTCCATTGGCTACGCCG ACTCCGTGAAGGGCCGCTTCACCATCTCCCGCGACAACGCAAAGAA CTCCCTGTACTTGCAAATGAACTCGCTCAGGGCTGAGGATACCGCG CTGTACTACTGCTCCGTGCATTCCTTCCTGGCCTACTGGGGACAGGG AACTCTGGTCACCGTGTCGAGCGCCTCCGGCGGCGGGGGCTCGGGT GGACGGGCCTCGGGCGGAGGGGGGTCCGACATCGTGATGACCCAG ACCCCGCTGAGCTTGCCCGTGACTCCCGGAGAGCCTGCATCCATCT CCTGCCGGTCATCCCAGTCCCTTCTCCACTCCAACGGATACAACTAC CTCGACTGGTACCTCCAGAAGCCGGGACAGAGCCCTCAGCTTCTGA TCTACCTGGGGTCAAATAGAGCCTCAGGAGTGCCGGATCGGTTCAG CGGATCTGGTTCGGGAACTGATTTCACTCTGAAGATTTCCCGCGTGG AAGCCGAGGACGTGGGCGTCTACTACTGTATGCAGGCGCTGCAGAC CCCCTATACCTTCGGCCAAGGGACGAAAGTGGAGATCAAG
139105- aa VH	70	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLE WVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCSVHSFLAYWGQGTLVTVSS
139105- aa VL	85	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSP QLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQAL QTPYTFGQGTKVEIK
139105- aa 전체 CAR	100	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCSVHSFLAYWGQGTLVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYL DWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCMQALQTPYTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
139105- nt 전체 CAR	115	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTCGAATCCGGTGGAGGT CTGGTCCAACCTGGTAGAAGCCTGAGACTGTCGTGTGCGGCCAGCG GATTCACCTTTGATGACTATGCTATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCC AGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCGGGAATTAGCTGGAACTCCGG GTCCATTGGCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGCTTCACCATCTCCC

[0633]

		GCGACAACGCAAAGAACTCCCTGTACTTGCAAATGAACTCGCTCAG GGCTGAGGATACCGCGCTGTACTACTGCTCCGTGCATTCCTTCCTGG CCTACTGGGGACAGGGAACTCTGGTCACCGTGTCGAGCGCCTCCGG CGGCGGGGGCTCGGGTGGACGGGCCTCGGGCGGAGGGGGGTCCGA CATCGTGATGACCCAGACCCCGCTGAGCTTGCCCGTGACTCCCGGA GAGCCTGCATCCATCTCCTGCCGGTCATCCCAGTCCCTTCTCCACTC CAACGGATACAACTACCTCGACTGGTACCTCCAGAAGCCGGGACAG AGCCCTCAGCTTCTGATCTACCTGGGGTCAAATAGAGCCTCAGGAG TGCCGGATCGGTTCAGCGGATCTGGTTCGGGAACTGATTTCACTCTG AAGATTTCCCGCGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTCTACTACTGTA TGCAGGCGCTGCAGACCCCCTATACCTTCGGCCAAGGGACGAAAGT GGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAG ACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCC TGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCT GCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGA AGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAG GAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGAT GCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCA ATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAG GACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCC AAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAG CCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAG GCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACA CCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139111		
139111- aa ScFv 도메인	41	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEW VSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQTPLSL SVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKAGQPPQLLIYEVSNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGAYYCMQNIQFPSFGGGTKLE IK
139111- nt ScFv 도메인	56	GAAGTGCAATTGTTGGAATCTGGAGGAGGACTTGTGCAGCCTGGAG GATCACTGAGACTTTCGTGTGCGGTGTCAGGCTTCGCCCTGAGCAA CCACGGCATGAGCTGGGTGCGGAGAGCCCCGGGGAAGGGTCTGGA ATGGGTGTCCGGGATCGTCTACTCCGGTTCAACTTACTACGCCGCA AGCGTGAAGGGTCGCTTCACCATTTCCCGCGATAACTCCCGGAACA CCCTGTACCTCCAAATGAACTCCCTGCGGCCCGAGGACACCGCCAT CTACTACTGTTCCGCGCATGGAGGAGAGTCCGATGTCTGGGGACAG GGCACTACCGTGACCGTGTCGAGCGCCTCGGGGGGAGGAGGCTCCG GCGGTCGCGCCTCCGGGGGGGGGTGGCAGCGACATTGTGATGACGCA GACTCCACTCTCGCTGTCCGTGACCCCGGGACAGCCCGCGTCCATCT CGTGCAAGAGCTCCCAGAGCCTGCTGAGGAACGACGGAAAGACTC CTCTGTATTGGTACCTCCAGAAGGCTGGACAGCCCCCGCAACTGCT CATCTACGAAGTGTCAAATCGCTTCTCCGGGGTGCCGGATCGGTTTT CCGGCTCGGGATCGGGCACCGACTTCACCCTGAAAATCTCCAGGGT CGAGGCCGAGGACGTGGGAGCCTACTACTGCATGCAAAACATCCA GTTCCCTTCCTTCGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGATTAAG
139111- aa VH	71	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEW VSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSS

[0634]

139111- aa VL	86	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKAGQPP QLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGAYYCMQNIQ FPSFGGGTKLEIK
139111- aa 전체 CAR	101	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNS RNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPL YWYLQKAGQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGAYYCMQNIQFPSFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR
139111- nt 전체 CAR	116	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGTTGGAATCTGGAGGAGGA CTTGTGCAGCCTGGAGGATCACTGAGACTTTCGTGTGCGGTGTCAG GCTTCGCCCTGAGCAACCACGGCATGAGCTGGGTGCGGAGAGCCCC GGGGAAGGGTCTGGAATGGGTGTCCGGGATCGTCTACTCCGGTTCA ACTTACTACGCCGCAAGCGTGAAGGGTCGCTTCACCATTTCCCGCG ATAACTCCCGGAACACCCTGTACCTCCAAATGAACTCCCTGCGGCC CGAGGACACCGCCATCTACTACTGTTCCGCGCATGGAGGAGAGTCC GATGTCTGGGGACAGGGCACTACCGTGACCGTGTCGAGCGCCTCGG GGGGAGGAGGCTCCGGCGGTCGCGCCTCCGGGGGGGGTGGCAGCG ACATTGTGATGACGCAGACTCCACTCTCGCTGTCCGTGACCCCGGG ACAGCCCGCGTCCATCTCGTGCAAGAGCTCCCAGAGCCTGCTGAGG AACGACGGAAAGACTCCTCTGTATTGGTACCTCCAGAAGGCTGGAC AGCCCCCGCAACTGCTCATCTACGAAGTGTCAAATCGCTTCTCCGG GGTGCCGGATCGGTTTTCCGGCTCGGGATCGGGCACCGACTTCACC CTGAAAATCTCCAGGGTCGAGGCCGAGGACGTGGGAGCCTACTACT GCATGCAAAACATCCAGTTCCCTTCCTTCGGCGGCGGCACAAAGCT GGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAG ACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCC TGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCT GCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGA AGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAG GAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGAT GCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCA ATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAG GACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCC AAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAG CCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAG GCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACA CCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139100		
139100- aa ScFv 도메인	42	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGINWVRQAPGQGLEW MGWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMEVSSLRSEDTAVY YCARGPYYYQSYMDVWGQGTMVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIV MTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQKPGQSPQLL IYLGSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHITRVGAEDVGVYYCMQALQTP YTFGQGTKLEIK

[0635]

[0636]

139100- nt ScFv 도메인	57	CAAGTCCAACTCGTCCAGTCCGGCGCAGAAGTCAGAAAAACCGGTG CTAGCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACATTTTCGATAA CTTCGGAATCAACTGGGTCAGACAGGCCCCGGGCCAGGGGCTGGA ATGGATGGGATGGATCAACCCCAAGAACAACAACACCAACTACGC ACAGAAGTTCCAGGGCCGCGTGACTATCACCGCCGATGAATCGACC AATACCGCCTACATGGAGGTGTCCTCCCTGCGGTCGGAGGACACTG CCGTGTATTACTGCGCGAGGGGCCCATACTACTACCAAAGCTACAT GGACGTCTGGGGACAGGGAACCATGGTGACCGTGTCATCCGCCTCC GGTGGTGGAGGCTCCGGGGGGCGGGCTTCAGGAGGCGGAGGAAGC GATATTGTGATGACCCAGACTCCGCTTAGCCTGCCCGTGACTCCTGG AGAACCGGCCTCCATTTCCTGCCGGTCCTCGCAATCACTCCTGCATT CCAACGGTTACAACTACCTGAATTGGTACCTCCAGAAGCCTGGCCA GTCGCCCCAGTTGCTGATCTATCTGGGCTCGAAGCGCGCCTCCGGG GTGCCTGACCGGTTTAGCGGATCTGGGAGCGGCACGGACTTCACTC TCCACATCACCCGCGTGGGAGCGGAGGACGTGGGAGTGTACTACTG TATGCAGGCGCTGCAGACTCCGTACACATTCGGACAGGGCACCAAG CTGGAGATCAAG
139100- aa VH	72	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGINWVRQAPGQGLEW MGWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMEVSSLRSEDTAVY YCARGPYYYQSYMDVWGQGTMVTVSS
139100- aa VL	87	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQKPGQSP QLLIYLGSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHITRVGAEDVGVYYCMQAL QTPYTFGQGTKLEIK
139100- aa 전체 CAR	102	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASG YIFDNFGINWVRQAPGQGLEWMGWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITAD ESTNTAYMEVSSLRSEDTAVYYCARGPYYYQSYMDVWGQGTMVTVS SASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHS NGYNYLNWYLQKPGQSPQLLIYLGSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHI TRVGAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIAS QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT LYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR
139100- nt 전체 CAR	117	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCCAAGTCCAACTCGTCCAGTCCGGCGCAGAA GTCAGAAAAACCGGTGCTAGCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCG GCTACATTTTCGATAACTTCGGAATCAACTGGGTCAGACAGGCCCC GGGCCAGGGGCTGGAATGGATGGGATGGATCAACCCCAAGAACAA CAACACCAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCCGCGTGACTATCACC GCCGATGAATCGACCAATACCGCCTACATGGAGGTGTCCTCCCTGC GGTCGGAGGACACTGCCGTGTATTACTGCGCGAGGGGCCCATACTA CTACCAAAGCTACATGGACGTCTGGGGACAGGGAACCATGGTGACC GTGTCATCCGCCTCCGGTGGTGGAGGCTCCGGGGGGCGGGCTTCAG GAGGCGGAGGAAGCGATATTGTGATGACCCAGACTCCGCTTAGCCT GCCCGTGACTCCTGGAGAACCGGCCTCCATTTCCTGCCGGTCCTCGC AATCACTCCTGCATTCCAACGGTTACAACTACCTGAATTGGTACCTC CAGAAGCCTGGCCAGTCGCCCCAGTTGCTGATCTATCTGGGCTCGA AGCGCGCCTCCGGGGTGCCTGACCGGTTTAGCGGATCTGGGAGCGG CACGGACTTCACTCTCCACATCACCCGCGTGGGAGCGGAGGACGTG GGAGTGTACTACTGTATGCAGGCGCTGCAGACTCCGTACACATTCG GACAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGA GGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCC

		GGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTG TAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTC ATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCC GGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAAT TCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACC AGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGT GCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCC GCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAA GGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGA ACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAG CACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTG CCGCCTCGG
139101		
139101- aa ScFv 도메인	43	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQAPGKGLEW VSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKLDSSGYYYARGPRYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDI QLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGA STLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSATYYCQQSYKRASFGQG TKVEIK
139101- nt ScFv 도메인	58	CAAGTGCAACTTCAAGAATCAGGCGGAGGACTCGTGCAGCCCGGA GGATCATTGCGGCTCTCGTGCGCCGCCTCGGGCTTCACCTTCTCGAG CGACGCCATGACCTGGGTCCGCCAGGCCCCGGGGAAGGGGCTGGA ATGGGTGTCTGTGATTTCCGGCTCCGGGGGAACTACGTACTACGCC GATTCCGTGAAAGGTCGCTTCACTATCTCCCGGGACAACAGCAAGA ACACCCTTTATCTGCAAATGAATTCCCTCCGCGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCGCCAAGCTGGACTCCTCGGGCTACTACTATGCCC GGGGTCCGAGATACTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACCGTGTCCTC CGCGTCCGGCGGAGGAGGGTCGGGAGGGCGGGCCTCCGGCGGCGG CGGTTCGGACATCCAGCTGACCCAGTCCCCATCCTCACTGAGCGCA AGCGTGGGCGACAGAGTCACCATTACATGCAGGGCGTCCCAGAGC ATCAGCTCCTACCTGAACTGGTACCAACAGAAGCCTGGAAAGGCTC CTAAGCTGTTGATCTACGGGGCTTCGACCCTGGCATCCGGGGTGCC CGCGAGGTTTAGCGGAAGCGGTAGCGGCACTCACTTCACTCTGACC ATTAACAGCCTCCAGTCCGAGGATTCAGCCACTTACTACTGTCAGC AGTCCTACAAGCGGGCCAGCTTCGGACAGGGCACTAAGGTCGAGAT CAAG
139101- aa VH	73	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQAPGKGLEW VSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKLDSSGYYYARGPRYWGQGTLVTVSS
139101- aa VL	88	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYG ASTLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSATYYCQQSYKRASFGQ GTKVEIK
139101- aa 전체 CAR	103	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSDAMTWVRQAPGKGLEWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLDSSGYYYARGPRYWGQGTLVTV SSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISS YLNWYQQKPGKAPKLLIYGASTLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQS EDSATYYCQQSYKRASFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR

[0637]

[0638]

139101-nt 전체 CAR	118	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTTCAAGAATCAGGCGGAGGA CTCGTGCAGCCCGGAGGATCATTGCGGCTCTCGTGCGCCGCCTCGG GCTTCACCTTCTCGAGCGACGCCATGACCTGGGTCCGCCAGGCCCC GGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGTCTGTGATTTCCGGCTCCGGGGGA ACTACGTACTACGCCGATTCCGTGAAAGGTCGCTTCACTATCTCCCG GGACAACAGCAAGAACACCCTTTATCTGCAAATGAATTCCCTCCGC GCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGCTGGACTCCTCGG GCTACTACTATGCCCGGGGTCCGAGATACTGGGGACAGGGAACCCT CGTGACCGTGTCCTCCGCGTCCGGCGGAGGAGGGTCGGGAGGGCG GGCCTCCGGCGGCGGCGGTTCGGACATCCAGCTGACCCAGTCCCCA TCCTCACTGAGCGCAAGCGTGGGCGACAGAGTCACCATTACATGCA GGGCGTCCCAGAGCATCAGCTCCTACCTGAACTGGTACCAACAGAA GCCTGGAAAGGCTCCTAAGCTGTTGATCTACGGGGCTTCGACCCTG GCATCCGGGGTGCCCGCGAGGTTTAGCGGAAGCGGTAGCGGCACTC ACTTCACTCTGACCATTAACAGCCTCCAGTCCGAGGATTCAGCCACT TACTACTGTCAGCAGTCCTACAAGCGGGCCAGCTTCGGACAGGGCA CTAAGGTCGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCAC CCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGG CATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGA CTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCG GGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGT CGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTG TGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGA GGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAG CGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAA GAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGAT GGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAG AGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCAC CAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139102		
139102-aa ScFv 도메인	44	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGITWVRQAPGQGLE WMGWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAV YYCARGPYYYYMDVWGKGTMVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIV MTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYLQKPGQSPQLL IYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISRVEAEDVGIYYCMQGRQFPY SFGQGTKVEIK
139102-nt ScFv 도메인	59	CAAGTCCAACTGGTCCAGAGCGGTGCAGAAGTGAAGAAGCCCGGA GCGAGCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCTTCCGGGTACACCTTCTCCA ACTACGGCATCACTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGACAGGGCCTGGA ATGGATGGGGTGGATTTCCGCGTACAACGGCAATACGAACTACGCT CAGAAGTTCCAGGGTAGAGTGACCATGACTAGGAACACCTCCATTT CCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGCGGAGCGAGGACACCGC CGTGTACTATTGCGCCCGGGGACCATACTACTACTACATGGATGTCT GGGGGAAGGGGACTATGGTCACCGTGTCATCCGCCTCGGGAGGCG GCGGATCAGGAGGACGCGCCTCTGGTGGTGGAGGATCGGAGATCG TGATGACCCAGAGCCCTCTCTCCTTGCCCGTGACTCCTGGGGAGCCC GCATCCATTTCATGCCGGAGCTCCCAGTCACTTCTCTACTCCAACGG CTATAACTACGTGGATTGGTACCTCCAAAAGCCGGGCCAGAGCCCG CAGCTGCTGATCTACCTGGGCTCGAACAGGGCCAGCGGAGTGCCTG ACCGGTTCTCCGGGTCGGGAAGCGGGACCGACTTCAAGCTGCAAAT CTCGAGAGTGGAGGCCGAGGACGTGGGAATCTACTACTGTATGCAG

		GGCCGCCAGTTTCCGTACTCGTTCGGACAGGGCACCAAAGTGGAAA TCAAG
139102- aa VH	74	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGITWVRQAPGQGLE WMGWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAV YYCARGPYYYYMDVWGKGTMVTVSS
139102- aa VL	89	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYLQKPGQSP QLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISRVEAEDVGIYYCMQGR QFPYSFGQGTKVEIK
139102- aa 전체 CAR	104	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFSNYGITWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTR NTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPYYYYMDVWGKGTMVTVSSA SGGGGSGGRASGGGGSEIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNG YNYVDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISR VEAEDVGIYYCMQGRQFPYSFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQP LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR
139102- nt 전체 CAR	119	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCCAAGTCCAACTGGTCCAGAGCGGTGCAGAA GTGAAGAAGCCCGGAGCGAGCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCTTCC GGGTACACCTTCTCCAACTACGGCATCACTTGGGTGCGCCAGGCCC CGGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGGTGGATTTCCGCGTACAACG GCAATACGAACTACGCTCAGAAGTTCCAGGGTAGAGTGACCATGAC TAGGAACACCTCCATTTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGC GGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCCGGGGACCATACTA CTACTACATGGATGTCTGGGGGAAGGGGACTATGGTCACCGTGTCA TCCGCCTCGGGAGGCGGCGGATCAGGAGGACGCGCCTCTGGTGGTG GAGGATCGGAGATCGTGATGACCCAGAGCCCTCTCTCCTTGCCCGT GACTCCTGGGGAGCCCGCATCCATTTCATGCCGGAGCTCCCAGTCA CTTCTCTACTCCAACGGCTATAACTACGTGGATTGGTACCTCCAAAA GCCGGGCCAGAGCCCGCAGCTGCTGATCTACCTGGGCTCGAACAGG GCCAGCGGAGTGCCTGACCGGTTCTCCGGGTCGGGAAGCGGGACCG ACTTCAAGCTGCAAATCTCGAGAGTGGAGGCCGAGGACGTGGGAA TCTACTACTGTATGCAGGGCCGCCAGTTTCCGTACTCGTTCGGACAG GGCACCAAAGTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCA CCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCC GGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTAC TTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGC GCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAG GCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTC CCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGC CGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCT ACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGG ACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCA GAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATA AGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCA GAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCG CCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCC TCGG
139104		

[0639]

[0640]

139104- aa ScFv 도메인	45	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEW VSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPATLS VSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRASGIPDR FSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVEIK
139104- nt ScFv 도메인	60	GAAGTGCAATTGCTCGAAACTGGAGGAGGTCTGGTGCAACCTGGAG GATCACTTCGCCTGTCCTGCGCCGTGTCGGGCTTTGCCCTGTCCAAC CATGGAATGAGCTGGGTCCGCCGCGCGCCGGGGAAGGGCCTCGAA TGGGTGTCCGGCATCGTCTACTCCGGCTCCACCTACTACGCCGCGTC CGTGAAGGGCCGGTTCACGATTTCACGGGACAACTCGCGGAACACC CTGTACCTCCAAATGAATTCCCTTCGGCCGGAGGATACTGCCATCTA CTACTGCTCCGCCCACGGTGGCGAATCCGACGTCTGGGGCCAGGGA ACCACCGTGACCGTGTCCAGCGCGTCCGGGGGAGGAGGAAGCGGG GGTAGAGCATCGGGTGGAGGCGGATCAGAGATCGTGCTGACCCAG TCCCCCGCCACCTTGAGCGTGTCACCAGGAGAGTCCGCCACCCTGT CATGCCGCGCCAGCCAGTCCGTGTCCTCCAACCTGGCTTGGTACCA GCAGAAGCCGGGGCAGGCCCCTAGACTCCTGATCTATGGGGCGTCG ACCCGGGCATCTGGAATTCCCGATAGGTTCAGCGGATCGGGCTCGG GCACTGACTTCACTCTGACCATCTCCTCGCTGCAAGCCGAGGACGT GGCTGTGTACTACTGTCAGCAGTACGGAAGCTCCCTGACTTTCGGT GGCGGGACCAAAGTCGAGATTAAG
139104- aa VH	75	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEW VSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSS
139104- aa VL	90	EIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIY GASTRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYGSSLTFG GGTKVEIK
139104- aa 전체 CAR	105	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNS RNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSEIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC QQYGSSLTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
139104- nt 전체 CAR	120	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGCTCGAAACTGGAGGAGGT CTGGTGCAACCTGGAGGATCACTTCGCCTGTCCTGCGCCGTGTCGG GCTTTGCCCTGTCCAACCATGGAATGAGCTGGGTCCGCCGCGCGCC GGGGAAGGGCCTCGAATGGGTGTCCGGCATCGTCTACTCCGGCTCC ACCTACTACGCCGCGTCCGTGAAGGGCCGGTTCACGATTTCACGGG ACAACTCGCGGAACACCCTGTACCTCCAAATGAATTCCCTTCGGCC GGAGGATACTGCCATCTACTACTGCTCCGCCCACGGTGGCGAATCC GACGTCTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACCGTGTCCAGCGCGTCCG GGGGAGGAGGAAGCGGGGGTAGAGCATCGGGTGGAGGCGGATCAG AGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGCCACCTTGAGCGTGTCACCAGG AGAGTCCGCCACCCTGTCATGCCGCGCCAGCCAGTCCGTGTCCTCC AACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAGCCGGGGCAGGCCCCTAGACTCC TGATCTATGGGGCGTCGACCCGGGCATCTGGAATTCCCGATAGGTT CAGCGGATCGGGCTCGGGCACTGACTTCACTCTGACCATCTCCTCG CTGCAAGCCGAGGACGTGGCTGTGTACTACTGTCAGCAGTACGGAA

		GCTCCCTGACTTTCGGTGGCGGGACCAAAGTCGAGATTAAGACCAC TACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCC CAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTG GGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATT TGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGT GATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATC TTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGG ACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCG AACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAA GCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGA GAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAA ATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTAC AACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATT GGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTG TACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTC ACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139106		
139106- aa ScFv 도메인	46	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLE WVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYY CSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVMTQSPA TLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQAPRLLMYGASIRATG IPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYGSSSWTFGQGTKVEIK
139106- nt ScFv 도메인	61	GAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTTGTGCAACCTGGA GGATCATTGAGACTGAGCTGCGCAGTGTCGGGATTCGCCCTGAGCA ACCATGGAATGTCCTGGGTCAGAAGGGCCCCTGGAAAAGGCCTCGA ATGGGTGTCAGGGATCGTGTACTCCGGTTCCACTTACTACGCCGCCT CCGTGAAGGGGCGCTTCACTATCTCACGGGATAACTCCCGCAATAC CCTGTACCTCCAAATGAACAGCCTGCGGCCGGAGGATACCGCCATC TACTACTGTTCCGCCCACGGTGGAGAGTCTGACGTCTGGGGCCAGG GAACTACCGTGACCGTGTCCTCCGCGTCCGGCGGTGGAGGGAGCGG CGGCCGCGCCAGCGGCGGCGGAGGCTCCGAGATCGTGATGACCCA GAGCCCCGCTACTCTGTCGGTGTCGCCCGGAGAAAGGGCGACCCTG TCCTGCCGGGCGTCGCAGTCCGTGAGCAGCAAGCTGGCTTGGTACC AGCAGAAGCCGGGCCAGGCACCACGCCTGCTTATGTACGGTGCCTC CATTCGGGCCACCGGAATCCCGGACCGGTTCTCGGGGTCGGGGTCC GGTACCGAGTTCACACTGACCATTTCCTCGCTCGAGCCCGAGGACT TTGCCGTCTATTACTGCCAGCAGTACGGCTCCTCCTCATGGACGTTC GGCCAGGGGACCAAGGTCGAAATCAAG
139106- aa VH	76	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLE WVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYY CSAHGGESDVWGQGTTVTVSS
139106- aa VL	91	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQAPRLLM YGASIRATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYGSSSWTF GQGTKVEIK
139106- aa 전체 CAR	106	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNS RNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQ QKPGQAPRLLMYGASIRATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYY CQQYGSSSWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPA AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLY IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE

[0641]

		LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
139106- nt 전체 CAR	121	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGG ACTTGTGCAACCTGGAGGATCATTGAGACTGAGCTGCGCAGTGTCG GGATTCGCCCTGAGCAACCATGGAATGTCCTGGGTCAGAAGGGCCC CTGGAAAAGGCCTCGAATGGGTGTCAGGGATCGTGTACTCCGGTTC CACTTACTACGCCGCCTCCGTGAAGGGGCGCTTCACTATCTCACGG GATAACTCCCGCAATACCCTGTACCTCCAAATGAACAGCCTGCGGC CGGAGGATACCGCCATCTACTACTGTTCCGCCCACGGTGGAGAGTC TGACGTCTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACCGTGTCCTCCGCGTCC GGCGGTGGAGGGAGCGGCGGCCGCGCCAGCGGCGGCGGAGGCTCC GAGATCGTGATGACCCAGAGCCCCGCTACTCTGTCGGTGTCGCCCG GAGAAAGGGCGACCCTGTCCTGCCGGGCGTCGCAGTCCGTGAGCAG CAAGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAGCCGGGCCAGGCACCACGCCTG CTTATGTACGGTGCCTCCATTCGGGCCACCGGAATCCCGGACCGGT TCTCGGGGTCGGGGTCCGGTACCGAGTTCACACTGACCATTTCCTCG CTCGAGCCCGAGGACTTTGCCGTCTATTACTGCCAGCAGTACGGCT CCTCCTCATGGACGTTCGGCCAGGGGACCAAGGTCGAAATCAAGAC CACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCC TCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTG GTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTA CATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCAC TCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTA CATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAG GAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGC TGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCT ACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCG GAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCC AGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCT GTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGA GATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGG ACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCT CTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139107		
139107- aa ScFv 도메인	47	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLE WVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYY CSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPG TLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPWTFGQGTKV EIK
139107- nt ScFv 도메인	62	GAAGTGCAATTGGTGGAGACTGGAGGAGGAGTGGTGCAACCTGGA GGAAGCCTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCGGGCTTCGCCCTCTCCA ACCACGGAATGTCCTGGGTCCGCCGGGCCCCTGGGAAAGGACTTGA ATGGGTGTCCGGCATCGTGTACTCGGGTTCCACCTACTACGCGGCCT CAGTGAAGGGCCGGTTTACTATTAGCCGCGACAACTCCAGAAACAC ACTGTACCTCCAAATGAACTCGCTGCGGCCGGAAGATACCGCTATC TACTACTGCTCCGCCCATGGGGGAGAGTCGGACGTCTGGGGACAGG GCACCACTGTCACTGTGTCCAGCGCTTCCGGCGGTGGTGGAAGCGG GGGACGGGCCTCAGGAGGCGGTGGCAGCGAGATTGTGCTGACCCA GTCCCCCGGGACCCTGAGCCTGTCCCCGGGAGAAAGGGCCACCCTC TCCTGTCGGGCATCCCAGTCCGTGGGGTCTACTAACCTTGCATGGTA CCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGCCTGCTGATCTACGACGCG TCCAATAGAGCCACCGGCATCCCGGATCGCTTCAGCGGAGGCGGAT

[0642]

		CGGGCACCGACTTCACCCTCACCATTTCAAGGCTGGAACCGGAGGA CTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTATGGTTCGTCCCCACCCTGGA CGTTCGGCCAGGGGACTAAGGTCGAGATCAAG
139107- aa VH	77	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLE WVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYY CSAHGGESDVWGQGTTVTVSS
139107- aa VL	92	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPW TFGQGTKVEIK
139107- aa 전체 CAR	107	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNS RNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQ QKPGQAPRLLIYDASNRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQYGSSPPWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
139107- nt 전체 CAR	122	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAGACTGGAGGAGG AGTGGTGCAACCTGGAGGAAGCCTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCG GGCTTCGCCCTCTCCAACCACGGAATGTCCTGGGTCCGCCGGGCCC CTGGGAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCGTGTACTCGGGTTC CACCTACTACGCGGCCTCAGTGAAGGGCCGGTTTACTATTAGCCGC GACAACTCCAGAAACACACTGTACCTCCAAATGAACTCGCTGCGGC CGGAAGATACCGCTATCTACTACTGCTCCGCCCATGGGGGAGAGTC GGACGTCTGGGGACAGGGCACCACTGTCACTGTGTCCAGCGCTTCC GGCGGTGGTGGAAGCGGGGGACGGGCCTCAGGAGGCGGTGGCAGC GAGATTGTGCTGACCCAGTCCCCCGGGACCCTGAGCCTGTCCCCGG GAGAAAGGGCCACCCTCTCCTGTCGGGCATCCCAGTCCGTGGGGTC TACTAACCTTGCATGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGC CTGCTGATCTACGACGCGTCCAATAGAGCCACCGGCATCCCGGATC GCTTCAGCGGAGGCGGATCGGGCACCGACTTCACCCTCACCATTTC AAGGCTGGAACCGGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTAT GGTTCGTCCCCACCCTGGACGTTCGGCCAGGGGACTAAGGTCGAGA TCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTAC CATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCC GCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCG ATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTG CTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCT GCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTC AAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAG GCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCC AGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTT GGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGG GACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAG GGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTAT AGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATG ACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139108		

[0643]

139108- aa ScFv 도메인	48	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEW VSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARESGDGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQMTQSPS SLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTLAFGQGTKVDIK
139108- nt ScFv 도메인	63	CAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGAAACCTGGAG GATCATTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCGGGATTCACGTTCTCCGAT TACTACATGAGCTGGATTCGCCAGGCTCCGGGGAAGGGACTGGAAT GGGTGTCCTACATTTCCTCATCCGGCTCCACCATCTACTACGCGGAC TCCGTGAAGGGGAGATTCACCATTAGCCGCGATAACGCCAAGAACA GCCTGTACCTTCAGATGAACTCCCTGCGGGCTGAAGATACTGCCGT CTACTACTGCGCAAGGGAGAGCGGAGATGGGATGGACGTCTGGGG ACAGGGTACCACTGTGACCGTGTCGTCGGCCTCCGGCGGAGGGGGT TCGGGTGGAAGGGCCAGCGGCGGCGGAGGCAGCGACATCCAGATG ACCCAGTCCCCCTCATCGCTGTCCGCCTCCGTGGGCGACCGCGTCAC CATCACATGCCGGGCCTCACAGTCGATCTCCTCCTACCTCAATTGGT ATCAGCAGAAGCCCGGAAAGGCCCCTAAGCTTCTGATCTACGCAGC GTCCTCCCTGCAATCCGGGGTCCCATCTCGGTTCTCCGGCTCGGGCA GCGGTACCGACTTCACTCTGACCATCTCGAGCCTGCAGCCGGAGGA CTTCGCCACTTACTACTGTCAGCAAAGCTACACCCTCGCGTTTGGCC AGGGCACCAAAGTGGACATCAAG
139108- aa VH	78	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEW VSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARESGDGMDVWGQGTTVTVSS
139108- aa VL	93	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTLAFGQ GTKVDIK
139108- aa 전체 CAR	108	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESGDGMDVWGQGTTVTVSSASGGG GSGGRASGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQ QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYTLAFGQGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
139108- nt 전체 CAR	123	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGA CTCGTGAAACCTGGAGGATCATTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCGG GATTCACGTTCTCCGATTACTACATGAGCTGGATTCGCCAGGCTCCG GGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCTACATTTCCTCATCCGGCTCCA CCATCTACTACGCGGACTCCGTGAAGGGGAGATTCACCATTAGCCG CGATAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTTCAGATGAACTCCCTGCGG GCTGAAGATACTGCCGTCTACTACTGCGCAAGGGAGAGCGGAGATG GGATGGACGTCTGGGGACAGGGTACCACTGTGACCGTGTCGTCGGC CTCCGGCGGAGGGGGTTCGGGTGGAAGGGCCAGCGGCGGCGGAGG CAGCGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCATCGCTGTCCGCCTCC GTGGGCGACCGCGTCACCATCACATGCCGGGCCTCACAGTCGATCT CCTCCTACCTCAATTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAGGCCCCTAA GCTTCTGATCTACGCAGCGTCCTCCCTGCAATCCGGGGTCCCATCTC GGTTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTACCGACTTCACTCTGACCATCTCG AGCCTGCAGCCGGAGGACTTCGCCACTTACTACTGTCAGCAAAGCT

[0644]

		ACACCCTCGCGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTGGACATCAAGACCAC TACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCC CAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTG GGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATT TGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGT GATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATC TTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGG ACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCG AACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAA GCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGA GAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAA ATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTAC AACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATT GGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTG TACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTC ACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139110		
139110- aa ScFv 도메인	50	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEW VSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CARSTMVREDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVLTQSP LSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQRPGQSPRRLIYEVS NRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPGTFG QGTKLEIK
139110- nt ScFv 도메인	65	CAAGTGCAACTGGTGCAAAGCGGAGGAGGATTGGTCAAACCCGGA GGAAGCCTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCTGGATTCACCTTCTCCG ATTACTACATGTCATGGATCAGACAGGCCCCGGGGAAGGGCCTCGA ATGGGTGTCCTACATCTCGTCCTCCGGGAACACCATCTACTACGCCG ACAGCGTGAAGGGCCGCTTTACCATTTCCCGCGACAACGCAAAGAA CTCGCTGTACCTTCAGATGAATTCCCTGCGGGCTGAAGATACCGCG GTGTACTATTGCGCCCGGTCCACTATGGTCCGGGAGGACTACTGGG GACAGGGCACACTCGTGACCGTGTCCAGCGCGAGCGGGGGTGGAG GCAGCGGTGGACGCGCCTCCGGCGGCGGCGGTTCAGACATCGTGCT GACTCAGTCGCCCCTGTCGCTGCCGGTCACCCTGGGCCAACCGGCC TCAATTAGCTGCAAGTCCTCGGAGAGCCTGGTGCACAACTCAGGAA AGACTTACCTGAACTGGTTCCATCAGCGGCCTGGACAGTCCCCACG GAGGCTCATCTATGAAGTGTCCAACAGGGATTCGGGGGTGCCCGAC CGCTTCACTGGCTCCGGGTCCGGCACCGACTTCACCTTGAAAATCTC CAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGTATGCAGGGT ACCCACTGGCCTGGAACCTTTGGACAAGGAACTAAGCTCGAGATTA AG
139110- aa VH	80	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEW VSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CARSTMVREDYWGQGTLVTVSS
139110- aa VL	95	DIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQRPGQSPR RLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTH WPGTFGQGTKLEIK
139110- aa 전체 CAR	110	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTMVREDYWGQGTLVTVSSASGG GGSGGRASGGGGSDIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKT YLNWFHQRPGQSPRRLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQGTHWPGTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCK RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA

[0645]

		DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
139110- nt 전체 CAR	125	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTGGTGCAAAGCGGAGGAGG ATTGGTCAAACCCGGAGGAAGCCTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCT GGATTCACCTTCTCCGATTACTACATGTCATGGATCAGACAGGCCCC GGGGAAGGGCCTCGAATGGGTGTCCTACATCTCGTCCTCCGGGAAC ACCATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGCTTTACCATTTCCC GCGACAACGCAAAGAACTCGCTGTACCTTCAGATGAATTCCCTGCG GGCTGAAGATACCGCGGTGTACTATTGCGCCCGGTCCACTATGGTC CGGGAGGACTACTGGGGACAGGGCACACTCGTGACCGTGTCCAGC GCGAGCGGGGGTGGAGGCAGCGGTGGACGCGCCTCCGGCGGCGGC GGTTCAGACATCGTGCTGACTCAGTCGCCCCTGTCGCTGCCGGTCAC CCTGGGCCAACCGGCCTCAATTAGCTGCAAGTCCTCGGAGAGCCTG GTGCACAACTCAGGAAAGACTTACCTGAACTGGTTCCATCAGCGGC CTGGACAGTCCCCACGGAGGCTCATCTATGAAGTGTCCAACAGGGA TTCGGGGGTGCCCGACCGCTTCACTGGCTCCGGGTCCGGCACCGAC TTCACCTTGAAAATCTCCAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGT ACTACTGTATGCAGGGTACCCACTGGCCTGGAACCTTTGGACAAGG AACTAAGCTCGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCC ACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGA GGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTT GACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTG CGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCG GTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCC TGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCA GAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGC AGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTAC AACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGAC AAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAG AAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAA GATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAG AAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGC CACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCT CGG
139112		
139112- aa ScFv 도메인	51	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLE WVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYY CSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIRLTQSPSP LSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLIYDASTLQTGVP SRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQYESLPLTFGGGTKVEIK
139112- nt ScFv 도메인	66	CAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGCAACCCGGTG GAAGCCTTAGGCTGTCGTGCGCCGTCAGCGGGTTTGCTCTGAGCAA CCATGGAATGTCCTGGGTCCGCCGGGCACCGGGAAAAGGGCTGGA ATGGGTGTCCGGCATCGTGTACAGCGGGTCAACCTATTACGCCGCG TCCGTGAAGGGCAGATTCACTATCTCAAGAGACAACAGCCGGAACA CCCTGTACTTGCAAATGAATTCCCTGCGCCCCGAGGACACCGCCAT CTACTACTGCTCCGCCCACGGAGGAGAGTCGGACGTGTGGGGCCAG GGAACGACTGTGACTGTGTCCAGCGCATCAGGAGGGGGTGGTTCGG GCGGCCGGGCCTCGGGGGGAGGAGGTTCCGACATTCGGCTGACCCA GTCCCCGTCCCCACTGTCGGCCTCCGTCGGCGACCGCGTGACCATC ACTTGTCAGGCGTCCGAGGACATTAACAAGTTCCTGAACTGGTACC ACCAGACCCCTGGAAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGATGCCTC

[0646]

		GACCCTTCAAACTGGAGTGCCTAGCCGGTTCTCCGGGTCCGGCTCC GGCACTGATTTCACTCTGACCATCAACTCATTGCAGCCGGAAGATA TCGGGACCTACTATTGCCAGCAGTACGAATCCCTCCCGCTCACATTC GGCGGGGGGAACCAAGGTCGAGATTAAG
139112- aa VH	81	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLE WVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYY CSAHGGESDVWGQGTTVTVSS
139112- aa VL	96	DIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLIY DASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQYESLPLTFG GGTKVEIK
139112- aa 전체 CAR	111	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNS RNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSDIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQ TPGKAPKLLIYDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYC QQYESLPLTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIF KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQ NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR
139112- nt 전체 CAR	126	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGA CTCGTGCAACCCGGTGGAAGCCTTAGGCTGTCGTGCGCCGTCAGCG GGTTTGCTCTGAGCAACCATGGAATGTCCTGGGTCCGCCGGGCACC GGGAAAAGGGCTGGAATGGGTGTCCGGCATCGTGTACAGCGGGTC AACCTATTACGCCGCGTCCGTGAAGGGCAGATTCACTATCTCAAGA GACAACAGCCGGAACACCCTGTACTTGCAAATGAATTCCCTGCGCC CCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCTCCGCCCACGGAGGAGAGTC GGACGTGTGGGGCCAGGGAACGACTGTGACTGTGTCCAGCGCATCA GGAGGGGGTGGTTCGGGCGGCCGGGCCTCGGGGGGAGGAGGTTCC GACATTCGGCTGACCCAGTCCCCGTCCCCACTGTCGGCCTCCGTCGG CGACCGCGTGACCATCACTTGTCAGGCGTCCGAGGACATTAACAAG TTCCTGAACTGGTACCACCAGACCCCTGGAAAGGCCCCCAAGCTGC TGATCTACGATGCCTCGACCCTTCAAACTGGAGTGCCTAGCCGGTTC TCCGGGTCCGGCTCCGGCACTGATTTCACTCTGACCATCAACTCATT GCAGCCGGAAGATATCGGGACCTACTATTGCCAGCAGTACGAATCC CTCCCGCTCACATTCGGCGGGGGAACCAAGGTCGAGATTAAGACCA CTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTC CCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGT GGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACA TTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTC GTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACA TCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGA GGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTG CGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGA GAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAG AAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGT ACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGA TTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGAC TGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCT TCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139113		

[0647]

[0648]

139113- aa ScFv 도메인	52	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLE WVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYY CSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSETTLTQSPA TLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQGPRLLIYGASTRATGI PARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYNDWLPVTFGQGTKVEI K
139113- nt ScFv 도메인	67	GAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTTGTGCAACCTGGA GGATCATTGCGGCTCTCATGCGCTGTCTCCGGCTTCGCCCTGTCAAA TCACGGGATGTCGTGGGTCAGACGGGCCCCGGGAAAGGGTCTGGA ATGGGTGTCGGGGATTGTGTACAGCGGCTCCACCTACTACGCCGCT TCGGTCAAGGGCCGCTTCACTATTTCACGGGACAACAGCCGCAACA CCCTCTATCTGCAAATGAACTCTCTCCGCCCGGAGGATACCGCCATC TACTACTGCTCCGCACACGGCGGCGAATCCGACGTGTGGGGACAGG GAACCACTGTCACCGTGTCGTCCGCATCCGGTGGCGGAGGATCGGG TGGCCGGGCCTCCGGGGGCGGCGGCAGCGAGACTACCCTGACCCA GTCCCCTGCCACTCTGTCCGTGAGCCCGGGAGAGAGAGCCACCCTT AGCTGCCGGGCCAGCCAGAGCGTGGGCTCCAACCTGGCCTGGTACC AGCAGAAGCCAGGACAGGGTCCCAGGCTGCTGATCTACGGAGCCTC CACTCGCGCGACCGGCATCCCCGCGAGGTTCTCCGGGTCGGGTTCC GGGACCGAGTTCACCCTGACCATCTCCTCCCTCCAACCGGAGGACT TCGCGGTGTACTACTGTCAGCAGTACAACGATTGGCTGCCCGTGAC ATTTGGACAGGGGACGAAGGTGGAAATCAAA
139113- aa VH	82	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLE WVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYY CSAHGGESDVWGQGTTVTVSS
139113- aa VL	97	ETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQGPRLLIY GASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYNDWLPVT FGQGTKVEIK
139113- aa 전체 CAR	112	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNS RNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQ QKPGQGPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYY CQQYNDWLPVTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
139113- nt 전체 CAR	127	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGG ACTTGTGCAACCTGGAGGATCATTGCGGCTCTCATGCGCTGTCTCCG GCTTCGCCCTGTCAAATCACGGGATGTCGTGGGTCAGACGGGCCCC GGGAAAGGGTCTGGAATGGGTGTCGGGGATTGTGTACAGCGGCTCC ACCTACTACGCCGCTTCGGTCAAGGGCCGCTTCACTATTTCACGGG ACAACAGCCGCAACACCCTCTATCTGCAAATGAACTCTCTCCGCCC GGAGGATACCGCCATCTACTACTGCTCCGCACACGGCGGCGAATCC GACGTGTGGGGACAGGGAACCACTGTCACCGTGTCGTCCGCATCCG GTGGCGGAGGATCGGGTGGCCGGGCCTCCGGGGGCGGCGGCAGCG AGACTACCCTGACCCAGTCCCCTGCCACTCTGTCCGTGAGCCCGGG AGAGAGAGCCACCCTTAGCTGCCGGGCCAGCCAGAGCGTGGGCTCC AACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGGTCCCAGGCTG CTGATCTACGGAGCCTCCACTCGCGCGACCGGCATCCCCGCGAGGT TCTCCGGGTCGGGTTCCGGGACCGAGTTCACCCTGACCATCTCCTCC

		CTCCAACCGGAGGACTTCGCGGTGTACTACTGTCAGCAGTACAACG ATTGGCTGCCCGTGACATTTGGACAGGGGACGAAGGTGGAAATCAA AACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATC GCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAG CTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATAT CTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTT CACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCT GTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAA GAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAG CCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGG TCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGA CCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGG CCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAG CGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGA CGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGAC GCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139114		
139114- aa ScFv 도메인	53	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLE WVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYY CSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPG TLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSRASG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSPPFTFGQGTKVEI K
139114- nt ScFv 도메인	68	GAAGTGCAATTGGTGGAATCTGGTGGAGGACTTGTGCAACCTGGAG GATCACTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCCGGTTTTGCCCTGAGCAA TCATGGGATGTCGTGGGTCCGGCGCGCCCCCGGAAAGGGTCTGGAA TGGGTGTCGGGTATCGTCTACTCCGGGAGCACTTACTACGCCGCGA GCGTGAAGGGCCGCTTCACCATTTCCCGCGATAACTCCCGCAACAC CCTGTACTTGCAAATGAACTCGCTCCGGCCTGAGGACACTGCCATC TACTACTGCTCCGCACACGGAGGAGAATCCGACGTGTGGGGCCAGG GAACTACCGTGACCGTCAGCAGCGCCTCCGGCGGCGGGGGCTCAGG CGGACGGGCTAGCGGCGGCGGTGGCTCCGAGATCGTGCTGACCCAG TCGCCTGGCACTCTCTCGCTGAGCCCCGGGGAAAGGGCAACCCTGT CCTGTCGGGCCAGCCAGTCCATTGGATCATCCTCCCTCGCCTGGTAT CAGCAGAAACCGGGACAGGCTCCGCGGCTGCTTATGTATGGGGCCA GCTCAAGAGCCTCCGGCATTCCCGACCGGTTCTCCGGGTCCGGTTCC GGCACCGATTTCACCCTGACTATCTCGAGGCTGGAGCCAGAGGACT TCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACGCGGGGTCCCCGCCGTTCAC GTTCGGACAGGGAACCAAGGTCGAGATCAAG
139114- aa VH	83	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLE WVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYY CSAHGGESDVWGQGTTVTVSS
139114- aa VL	98	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLM YGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSPPFT FGQGTKVEIK
139114- aa 전체 CAR	113	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNS RNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQ QKPGQAPRLLMYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCQQYAGSPPFTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK

[0649]

		QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
139114- nt 전체 CAR	128	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAATCTGGTGGAGGA CTTGTGCAACCTGGAGGATCACTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCCG GTTTTGCCCTGAGCAATCATGGGATGTCGTGGGTCCGGCGCGCCCC CGGAAAGGGTCTGGAATGGGTGTCGGGTATCGTCTACTCCGGGAGC ACTTACTACGCCGCGAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATTTCCCGCG ATAACTCCCGCAACACCCTGTACTTGCAAATGAACTCGCTCCGGCC TGAGGACACTGCCATCTACTACTGCTCCGCACACGGAGGAGAATCC GACGTGTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACCGTCAGCAGCGCCTCCG GCGGCGGGGGCTCAGGCGGACGGGCTAGCGGCGGCGGTGGCTCCG AGATCGTGCTGACCCAGTCGCCTGGCACTCTCTCGCTGAGCCCCGG GGAAAGGGCAACCCTGTCCTGTCGGGCCAGCCAGTCCATTGGATCA TCCTCCCTCGCCTGGTATCAGCAGAAACCGGGACAGGCTCCGCGGC TGCTTATGTATGGGGCCAGCTCAAGAGCCTCCGGCATTCCCGACCG GTTCTCCGGGTCCGGTTCCGGCACCGATTTCACCCTGACTATCTCGA GGCTGGAGCCAGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACGC GGGGTCCCCGCCGTTCACGTTCGGACAGGGAACCAAGGTCGAGATC AAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCA TCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGC AGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGAT ATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCT TTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTG CTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCA AGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGG CGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTG GTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGG ACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGG GCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATA GCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACG ACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGA CGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149362		
149362-aa ScFv 도메인	129	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYWGWIRQPPGKGLE WIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYC ARHWQEWPDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSETTLTQS PAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQKPGEAPLFIIQSATSPVP GIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYYFCLQHDNFPLTFGQGTKLEIK
149362-nt ScFv 도메인	150	CAAGTGCAGCTTCAGGAAAGCGGACCGGGCCTGGTCAAGCCATCCG AAACTCTCTCCCTGACTTGCACTGTGTCTGGCGGTTCCATCTCATCG TCGTACTACTACTGGGGCTGGATTAGGCAGCCGCCCGGAAAGGGAC TGGAGTGGATCGGAAGCATCTACTATTCCGGCTCGGCGTACTACAA CCCTAGCCTCAAGTCGAGAGTGACCATCTCCGTGGATACCTCCAAG AACCAGTTTTCCCTGCGCCTGAGCTCCGTGACCGCCGCTGACACCG CCGTGTACTACTGTGCTCGGCATTGGCAGGAATGGCCCGATGCCTT CGACATTTGGGGCCAGGGCACTATGGTCACTGTGTCATCCGGGGGT GGAGGCAGCGGGGGAGGAGGGTCCGGGGGGGGAGGTTCAGAGAC AACCTTGACCCAGTCACCCGCATTCATGTCCGCCACTCCGGGAGAC AAGGTCATCATCTCGTGCAAAGCGTCCCAGGATATCGACGATGCCA TGAATTGGTACCAGCAGAAGCCTGGCGAAGCGCCGCTGTTCATTAT CCAATCCGCAACCTCGCCCGTGCCTGGAATCCCACCGCGGTTCAGC

[0650]

		GGCAGCGGTTTCGGAACCGACTTTTCCCTGACCATTAACAACATTG AGTCCGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGCCTGCAACACGACAACTT CCCTCTCACGTTCGGCCAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAG
149362-aa VH	171	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYWGWIRQPPGKGLE WIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYC ARHWQEWPDAFDIWGQGTMVTVSS
149362-aa VL	192	ETTLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQKPGEAPLFIIQ SATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYYFCLQHDNFPLTFGQ GTKLEIK
149362-aa 전체 CAR	213	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGS ISSSYYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLRLSSVTAADTAVYYCARHWQEWPDAFDIWGQGTMVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSETTLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNW YQQKPGEAPLFIIQSATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYY FCLQHDNFPLTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPA AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLY IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
149362-nt 전체 CAR	234	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTTCAGGAAAGCGGACCGGGC CTGGTCAAGCCATCCGAAACTCTCTCCCTGACTTGCACTGTGTCTGG CGGTTCCATCTCATCGTCGTACTACTACTGGGGCTGGATTAGGCAGC CGCCCGGAAAGGGACTGGAGTGGATCGGAAGCATCTACTATTCCGG CTCGGCGTACTACAACCCTAGCCTCAAGTCGAGAGTGACCATCTCC GTGGATACCTCCAAGAACCAGTTTCCCTGCGCCTGAGCTCCGTGA CCGCCGCTGACACCGCCGTGTACTACTGTGCTCGGCATTGGCAGGA ATGGCCCGATGCCTTCGACATTTGGGGCCAGGGCACTATGGTCACT GTGTCATCCGGGGGGTGGAGGCAGCGGGGGAGGAGGGTCCGGGGGG GGAGGTTCAGAGACAACCTTGACCCAGTCACCCGCATTCATGTCCG CCACTCCGGGAGACAAGGTCATCATCTCGTGCAAAGCGTCCCAGGA TATCGACGATGCCATGAATTGGTACCAGCAGAAGCCTGGCGAAGCG CCGCTGTTCATTATCCAATCCGCAACCTCGCCCGTGCCTGGAATCCC ACCGCGGTTCAGCGGCAGCGGTTTCGGAACCGACTTTTCCCTGACC ATTAACAACATTGAGTCCGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGCCTGC AACACGACAACTTCCCTCTCACGTTCGGCCAGGGAACCAAGCTGGA AATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCT ACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGAC CCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTG CGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGC TGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAG CTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTAC TCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGA AGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCT CCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATC TTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGAC GGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAG AGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCT ATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCC ACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCT ATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149363		

[0651]

[0652]

149363-aa ScFv 도메인	130	VNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPPGKALEW LARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLRMTNMDPADTATYY CARSGAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGSAPRSLMYAANK SQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYRFPYSFGQGT KLEIK
149363-nt ScFv 도메인	151	CAAGTCAATCTGCGCGAATCCGGCCCCGCCTTGGTCAAGCCTACCC AGACCCTCACTCTGACCTGTACTTTCTCCGGCTTCTCCCTGCGGACT TCCGGGATGTGCGTGTCCTGGATCAGACAGCCTCCGGGAAAGGCCC TGGAGTGGCTCGCTCGCATTGACTGGGATGAGGACAAGTTCTACTC CACCTCACTCAAGACCAGGCTGACCATCAGCAAAGATACCTCTGAC AACCAAGTGGTGCTCCGCATGACCAACATGGACCCAGCCGACACTG CCACTTACTACTGCGCGAGGAGCGGAGCGGGCGGAACCTCCGCCAC CGCCTTCGATATTTGGGGCCCGGGTACCATGGTCACCGTGTCAAGC GGAGGAGGGGGGTCCGGGGGGCGGCGGTTCCGGGGGAGGCGGATCG GACATTCAGATGACTCAGTCACCATCGTCCCTGAGCGCTAGCGTGG GCGACAGAGTGACAATCACTTGCCGGGCATCCCAGGACATCTATAA CAACCTTGCGTGGTTCCAGCTGAAGCCTGGTTCCGCACCGCGGTCA CTTATGTACGCCGCCAACAAGAGCCAGTCGGGAGTGCCGTCCCGGT TTTCCGGTTCGGCCTCGGGAACTGACTTCACCCTGACGATCTCCAGC CTGCAACCCGAGGATTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACTACTACC GCTTTCCCTACTCGTTCGGACAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAG
149363-aa VH	172	QVNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPPGKALE WLARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLRMTNMDPADTATY YCARSGAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSS
149363-aa VL	193	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGSAPRSLMY AANKSQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYRFPYSF GQGTKLEIK
149363-aa 전체 CAR	214	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFS LRTSGMCVSWIRQPPGKALEWLARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTS DNQVVLRMTNMDPADTATYYCARSGAGGTSATAFDIWGPGTMVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNN LAWFQLKPGSAPRSLMYAANKSQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQHYYRFPYSFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
149363-nt 전체 CAR	235	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCCAAGTCAATCTGCGCGAATCCGGCCCCGCC TTGGTCAAGCCTACCCAGACCCTCACTCTGACCTGTACTTTCTCCGG CTTCTCCCTGCGGACTTCCGGGATGTGCGTGTCCTGGATCAGACAGC CTCCGGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTCGCTCGCATTGACTGGGATGA GGACAAGTTCTACTCCACCTCACTCAAGACCAGGCTGACCATCAGC AAAGATACCTCTGACAACCAAGTGGTGCTCCGCATGACCAACATGG ACCCAGCCGACACTGCCACTTACTACTGCGCGAGGAGCGGAGCGGG CGGAACCTCCGCCACCGCCTTCGATATTTGGGGCCCGGGTACCATG GTCACCGTGTCAAGCGGAGGAGGGGGGTCCGGGGGCGGCGGTTCC GGGGGAGGCGGATCGGACATTCAGATGACTCAGTCACCATCGTCCC TGAGCGCTAGCGTGGGCGACAGAGTGACAATCACTTGCCGGGCATC CCAGGACATCTATAACAACCTTGCGTGGTTCCAGCTGAAGCCTGGT TCCGCACCGCGGTCACTTATGTACGCCGCCAACAAGAGCCAGTCGG GAGTGCCGTCCCGGTTTTCCGGTTCGGCCTCGGGAACTGACTTCACC

		CTGACGATCTCCAGCCTGCAACCCGAGGATTTCGCCACCTACTACT GCCAGCACTACTACCGCTTTCCCTACTCGTTCGGACAGGGAACCAA GCTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCG GCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATG TAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTC GCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGT CCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGA AGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCA GACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAG GAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCA GATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAA CTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGG AGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAAT CCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCA GAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGC AAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAG GACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149364		
149364-aa ScFv 도메인	131	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEW VSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKTIAAVYAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPLS LPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNR ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGT KLEIK
149364-nt ScFv 도메인	152	GAAGTGCAGCTTGTCGAATCCGGGGGGGGGACTGGTCAAGCCGGGC GGATCACTGAGACTGTCCTGCGCCGCGAGCGGCTTCACGTTCTCCTC CTACTCCATGAACTGGGTCCGCCAAGCCCCCGGGAAGGGACTGGAA TGGGTGTCCTCTATCTCCTCGTCGTCGTCCTACATCTACTACGCCGA CTCCGTGAAGGGAAGATTCACCATTTCCCGCGACAACGCAAAGAAC TCACTGTACTTGCAAATGAACTCACTCCGGGCCGAAGATACTGCTG TGTACTATTGCGCCAAGACTATTGCCGCCGTCTACGCTTTCGACATC TGGGGCCAGGGAACCACCGTGACTGTGTCGTCCGGTGGTGGTGGCT CGGGCGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGGGGGTCCGAGATTGTGCTGA CCCAGTCGCCACTGAGCCTCCCTGTGACCCCCGAGGAACCCGCCAG CATCAGCTGCCGGTCCAGCCAGTCCCTGCTCCACTCCAACGGATAC AATTACCTCGATTGGTACCTTCAGAAGCCTGGACAAAGCCCGCAGC TGCTCATCTACTTGGGATCAAACCGCGCGTCAGGAGTGCCTGACCG GTTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTACCGATTTCACCCTGAAAATCTCC AGGGTGGAGGCAGAGGACGTGGGAGTGTATTACTGTATGCAGGCG CTGCAGACTCCGTACACATTTGGGCAGGGCACCAAGCTGGAGATCA AG
149364-aa VH	173	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEW VSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKTIAAVYAFDIWGQGTTVTVSS
149364-aa VL	194	EIVLTQSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQ LLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQ TPYTFGQGTKLEIK
149364-aa 전체 CAR	215	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTIAAVYAFDIWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSEIVLTQSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLD WYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK

[0653]

		KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR
149364-nt 전체 CAR	236	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTTGTCGAATCCGGGGGGGGA CTGGTCAAGCCGGGCGGATCACTGAGACTGTCCTGCGCCGCGAGCG GCTTCACGTTCTCCTCCTACTCCATGAACTGGGTCCGCCAAGCCCCC GGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCTCTATCTCCTCGTCGTCGTCCT ACATCTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGAAGATTCACCATTTCCCG CGACAACGCAAAGAACTCACTGTACTTGCAAATGAACTCACTCCGG GCCGAAGATACTGCTGTGTACTATTGCGCCAAGACTATTGCCGCCG TCTACGCTTTCGACATCTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACTGTGTC GTCCGGTGGTGGTGGCTCGGGCGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGGGG GTCCGAGATTGTGCTGACCCAGTCGCCACTGAGCCTCCCTGTGACC CCCGAGGAACCCGCCAGCATCAGCTGCCGGTCCAGCCAGTCCCTGC TCCACTCCAACGGATACAATTACCTCGATTGGTACCTTCAGAAGCCT GGACAAAGCCCGCAGCTGCTCATCTACTTGGGATCAAACCGCGCGT CAGGAGTGCCTGACCGGTTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTACCGATTT CACCCTGAAAATCTCCAGGGTGGAGGCAGAGGACGTGGGAGTGTA TTACTGTATGCAGGCGCTGCAGACTCCGTACACATTTGGGCAGGGC ACCAAGCTGGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCC ACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGA GGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTT GACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTG CGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCG GTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCC TGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCA GAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGC AGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTAC AACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGAC AAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAG AAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAA GATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAG AAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGC CACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCT CGG
149365		
149365-aa ScFv 도메인	132	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEW VSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQSPSVS AAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPLLVIRDDSVRPSKIPGR FSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYCQVWDSDSEHVVFGGGTKLTV L
149365-nt ScFv 도메인	153	GAAGTCCAGCTCGTGGAGTCCGGCGGAGGCCTTGTGAAGCCTGGAG GTTCGCTGAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGAC TACTACATGTCCTGGATCAGACAGGCCCCGGGAAAGGGCCTGGAAT GGGTGTCCTACATCTCGTCATCGGGCAGCACTATCTACTACGCGGA CTCAGTGAAGGGGCGGTTCACCATTTCCCGGGATAACGCGAAGAAC TCGCTGTATCTGCAAATGAACTCACTGAGGGCCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCCGCGATCTCCGCGGGGCATTTGACATCTGGGG ACAGGGAACCATGGTCACAGTGTCCAGCGGAGGGGGAGGATCGGG TGGCGGAGGTTCCGGGGGTGGAGGCTCCTCCTACGTGCTGACTCAG AGCCCAAGCGTCAGCGCTGCGCCCGGTTACACGGCAACCATCTCCT

[0654]

		GTGGCGGAAACAACATTGGGACCAAGTCTGTGCACTGGTATCAGCA GAAGCCGGGCCAAGCTCCCCTGTTGGTGATCCGCGATGACTCCGTG CGGCCTAGCAAAATTCCGGGACGGTTCTCCGGCTCCAACAGCGGCA ATATGGCCACTCTCACCATCTCGGGAGTGCAGGCCGGAGATGAAGC CGACTTCTACTGCCAAGTCTGGGACTCAGACTCCGAGCATGTGGTG TTCGGGGGCGGAACCAAGCTGACTGTGCTC
149365-aa VH	174	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEW VSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDLRGAFDIWGQGTMVTVSS
149365-aa VL	195	SYVLTQSPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPLLVIR DDSVRPSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYCQVWDSDSEH VVFGGGTKLTVL
149365-aa 전체 CAR	216	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSSYVLTQSPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQ KPGQAPLLVIRDDSVRPSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFY CQVWDSDSEHVVFGGGTKLTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
149365-nt 전체 CAR	237	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCGAAGTCCAGCTCGTGGAGTCCGGCGGAGGC CTTGTGAAGCCTGGAGGTTCGCTGAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCG GCTTCACCTTCTCCGACTACTACATGTCCTGGATCAGACAGGCCCCG GGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCTACATCTCGTCATCGGGCAGCA CTATCTACTACGCGGACTCAGTGAAGGGGCGGTTCACCATTTCCCG GGATAACGCGAAGAACTCGCTGTATCTGCAAATGAACTCACTGAGG GCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCGATCTCCGCGGGG CATTTGACATCTGGGGACAGGGAACCATGGTCACAGTGTCCAGCGG AGGGGGAGGATCGGGTGGCGGAGGTTCCGGGGGTGGAGGCTCCTC CTACGTGCTGACTCAGAGCCCAAGCGTCAGCGCTGCGCCCGGTTAC ACGGCAACCATCTCCTGTGGCGGAAACAACATTGGGACCAAGTCTG TGCACTGGTATCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCTCCCCTGTTGGTGAT CCGCGATGACTCCGTGCGGCCTAGCAAAATTCCGGGACGGTTCTCC GGCTCCAACAGCGGCAATATGGCCACTCTCACCATCTCGGGAGTGC AGGCCGGAGATGAAGCCGACTTCTACTGCCAAGTCTGGGACTCAGA CTCCGAGCATGTGGTGTTCGGGGGCGGAACCAAGCTGACTGTGCTC ACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCG CCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGC TGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCT ACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCA CTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGT ACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGA GGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGG CTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCC TACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTC GGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACC CAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCC TGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCG AGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACG

[0655]

		GACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGC TCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149366		
149366-aa ScFv 도메인	133	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIHWVRRAPGQGLE WMGMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMELSSLRSEDTAM YYCAREGSGSGWYFDFWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVL TQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQSPVVLISRDKE RPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDDTTVVFGGG TKLTVL
149366-nt ScFv 도메인	154	CAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAGCCGGGA GCCTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAGCCTTCGGGATACACCGTGACCT CCCACTACATTCATTGGGTCCGCCGCGCCCCCGGCCAAGGACTCGA GTGGATGGGCATGATCAACCCTAGCGGCGGAGTGACCGCGTACAGC CAGACGCTGCAGGGACGCGTGACTATGACCTCGGATACCTCCTCCT CCACCGTCTATATGGAACTGTCCAGCCTGCGGTCCGAGGATACCGC CATGTACTACTGCGCCCGGGAAGGATCAGGCTCCGGGTGGTATTTC GACTTCTGGGGAAGAGGCACCCTCGTGACTGTGTCATCTGGGGGAG GGGGTTCCGGTGGTGGCGGATCGGGAGGAGGCGGTTCATCCTACGT GCTGACCCAGCCACCCTCCGTGTCCGTGAGCCCCGGCCAGACTGCA TCGATTACATGTAGCGGCGACGGCCTCTCCAAGAAATACGTGTCGT GGTACCAGCAGAAGGCCGGACAGAGCCCGGTGGTGCTGATCTCAA GAGATAAGGAGCGGCCTAGCGGAATCCCGGACAGGTTCTCGGGTTC CAACTCCGCGGACACTGCTACTCTGACCATCTCGGGGACCCAGGCT ATGGACGAAGCCGATTACTACTGCCAAGCCTGGGACGACACTACTG TCGTGTTTGGAGGGGGCACCAAGTTGACCGTCCTT
149366-aa VH	175	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIHWVRRAPGQGLE WMGMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMELSSLRSEDTAM YYCAREGSGSGWYFDFWGRGTLVTVSS
149366-aa VL	196	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQSPVVLISR DKERPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDDTTVVF GGGTKLTVL
149366-aa 전체 CAR	217	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSG YTVTSHYIHWVRRAPGQGLEWMGMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTS DTSSSTVYMELSSLRSEDTAMYYCAREGSGSGWYFDFWGRGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYV SWYQQKAGQSPVVLISRDKERPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMD EADYYCQAWDDTTVVFGGGTKLTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
149366-nt 전체 CAR	238	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGGGCCGA AGTCAAGAAGCCGGGAGCCTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAGCCTTCG GGATACACCGTGACCTCCCACTACATTCATTGGGTCCGCCGCGCCC CCGGCCAAGGACTCGAGTGGATGGGCATGATCAACCCTAGCGGCG GAGTGACCGCGTACAGCCAGACGCTGCAGGGACGCGTGACTATGA CCTCGGATACCTCCTCCTCCACCGTCTATATGGAACTGTCCAGCCTG CGGTCCGAGGATACCGCCATGTACTACTGCGCCCGGGAAGGATCAG GCTCCGGGTGGTATTTCGACTTCTGGGGAAGAGGCACCCTCGTGAC TGTGTCATCTGGGGGAGGGGGTTCCGGTGGTGGCGGATCGGGAGGA GGCGGTTCATCCTACGTGCTGACCCAGCCACCCTCCGTGTCCGTGA GCCCCGGCCAGACTGCATCGATTACATGTAGCGGCGACGGCCTCTC

[0656]

		CAAGAAATACGTGTCGTGGTACCAGCAGAAGGCCGGACAGAGCCC GGTGGTGCTGATCTCAAGAGATAAGGAGCGGCCTAGCGGAATCCCG GACAGGTTCTCGGGTTCCAACTCCGCGGACACTGCTACTCTGACCA TCTCGGGGACCCAGGCTATGGACGAAGCCGATTACTACTGCCAAGC CTGGGACGACACTACTGTCGTGTTTGGAGGGGGCACCAAGTTGACC GTCCTTACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTA CCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCC GCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCG ATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTG CTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCT GCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTC AAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAG GCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCC AGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTT GGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGG GACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAG GGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTAT AGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATG ACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149367		
149367-aa ScFv 도메인	134	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLE WIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARAGIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQ SPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPNLLIYAASNL QSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPFTFGPGTK VDIK
149367-nt ScFv 도메인	155	CAAGTGCAGCTTCAGGAGAGCGGCCCGGGACTCGTGAAGCCGTCCC AGACCCTGTCCCTGACTTGCACCGTGTCGGGAGGAAGCATCTCGAG CGGAGGCTACTATTGGTCGTGGATTCGGCAGCACCCTGGAAAGGGC CTGGAATGGATCGGCTACATCTACTACTCCGGCTCGACCTACTACA ACCCATCGCTGAAGTCCAGAGTGACAATCTCAGTGGACACGTCCAA GAATCAGTTCAGCCTGAAGCTCTCTTCCGTGACTGCGGCCGACACC GCCGTGTACTACTGCGCACGCGCTGGAATTGCCGCCCGGCTGAGGG GTGCCTTCGACATTTGGGGACAGGGCACCATGGTCACCGTGTCCTC CGGCGGCGGAGGTTCCGGGGGTGGAGGCTCAGGAGGAGGGGGGTC CGACATCGTCATGACTCAGTCGCCCTCAAGCGTCAGCGCGTCCGTC GGGGACAGAGTGATCATCACCTGTCGGGCGTCCCAGGGAATTCGCA ACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAGGCCCCCAACCT GTTGATCTACGCCGCCTCAAACCTCCAATCCGGGGTGCCGAGCCGC TTCAGCGGCTCCGGTTCGGGTGCCGATTTCACTCTGACCATCTCCTC CCTGCAACCTGAAGATGTGGCTACCTACTACTGCCAAAAGTACAAC TCCGCACCTTTTACTTTCGGACCGGGGACCAAAGTGGACATTAAG
149367-aa VH	176	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLE WIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARAGIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSS
149367-aa VL	197	DIVMTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPNLLIY AASNLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPFTF GPGTKVDIK
149367-aa 전체 CAR	218	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGG SISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAGIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWL AWYQQKPGKAPNLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPED

[0657]

		VATYYCQKYNSAPFTFGPGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR
149367-nt 전체 CAR	239	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTTCAGGAGAGCGGCCCGGGA CTCGTGAAGCCGTCCCAGACCCTGTCCCTGACTTGCACCGTGTCGG GAGGAAGCATCTCGAGCGGAGGCTACTATTGGTCGTGGATTCGGCA GCACCCTGGAAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTACATCTACTACTCC GGCTCGACCTACTACAACCCATCGCTGAAGTCCAGAGTGACAATCT CAGTGGACACGTCCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTCTCTTCCGT GACTGCGGCCGACACCGCCGTGTACTACTGCGCACGCGCTGGAATT GCCGCCCGGCTGAGGGGTGCCTTCGACATTTGGGGACAGGGCACCA TGGTCACCGTGTCCTCCGGCGGCGGAGGTTCCGGGGGTGGAGGCTC AGGAGGAGGGGGGTCCGACATCGTCATGACTCAGTCGCCCTCAAGC GTCAGCGCGTCCGTCGGGGACAGAGTGATCATCACCTGTCGGGCGT CCCAGGGAATTCGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGG AAAGGCCCCCAACCTGTTGATCTACGCCGCCTCAAACCTCCAATCC GGGGTGCCGAGCCGCTTCAGCGGCTCCGGTTCGGGTGCCGATTTCA CTCTGACCATCTCCTCCCTGCAACCTGAAGATGTGGCTACCTACTAC TGCCAAAAGTACAACTCCGCACCTTTTACTTTCGGACCGGGGACCA AAGTGGACATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCC GGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCAT GTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTT CGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGG TCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGG AAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGC AGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGA GGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGC AGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGA ACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCG GAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGA ATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGG CAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAG GCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCA AGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149368		
149368-aa ScFv 도메인	135	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEW MGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLV LYGKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSG DHLRVFGTGTKVTVL
149368-nt ScFv 도메인	156	CAAGTGCAGCTGGTCCAGTCGGGCGCCGAGGTCAAGAAGCCCGGG AGCTCTGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGGGGCACCTTTAGCT CCTACGCCATCTCCTGGGTCCGCCAAGCACCGGGTCAAGGCCTGGA GTGGATGGGGGGAATTATCCCTATCTTCGGCACTGCCAACTACGCC CAGAAGTTCCAGGGACGCGTGACCATTACCGCGGACGAATCCACCT CCACCGCTTATATGGAGCTGTCCAGCTTGCGCTCGGAAGATACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGAGGGGTGGATACCAGCTGCTGAGATGG GACGTGGGCCTCCTGCGGTCGGCGTTCGACATCTGGGGCCAGGGCA CTATGGTCACTGTGTCCAGCGGAGGAGGCGGATCGGGAGGCGGCG

[0658]

		GATCAGGGGGAGGCGGTTCCAGCTACGTGCTTACTCAACCCCCTTC GGTGTCCGTGGCCCCGGGACAGACCGCCAGAATCACTTGCGGAGGA AACAACATTGGGTCCAAGAGCGTGCATTGGTACCAGCAGAAGCCA GGACAGGCCCCTGTGCTGGTGCTCTACGGGAAGAACAATCGGCCCA GCGGAGTGCCGGACAGGTTCTCGGGTTCACGCTCCGGTACAACCGC TTCACTGACTATCACCGGGGCCCAGGCAGAGGATGAAGCGGACTAC TACTGTTCCTCCCGGGATTCATCCGGCGACCACCTCCGGGTGTTCGG AACCGGAACGAAGGTCACCGTGCTG
149368-aa VH	177	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEW MGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSS
149368-aa VL	198	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVLY GKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGDH LRVFGTGTKVTVL
149368-aa 전체 CAR	219	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG GTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQG TMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGN NIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVLYGKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLT ITGAQAEDEADYYCSSRDSSGDHLRVFGTGTKVTVLTTTPAPRPPTPAP TIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS LVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQG LSTATKDTYDALHMQALPPR
149368-nt 전체 CAR	240	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTGGTCCAGTCGGGCGCCGAG GTCAAGAAGCCCGGGAGCTCTGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCG GGGGCACCTTTAGCTCCTACGCCATCTCCTGGGTCCGCCAAGCACC GGGTCAAGGCCTGGAGTGGATGGGGGGAATTATCCCTATCTTCGGC ACTGCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGACGCGTGACCATTACCG CGGACGAATCCACCTCCACCGCTTATATGGAGCTGTCCAGCTTGCG CTCGGAAGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAGGGGTGGATAC CAGCTGCTGAGATGGGACGTGGGCCTCCTGCGGTCGGCGTTCGACA TCTGGGGCCAGGGCACTATGGTCACTGTGTCCAGCGGAGGAGGCGG ATCGGGAGGCGGCGGATCAGGGGGAGGCGGTTCCAGCTACGTGCTT ACTCAACCCCCTTCGGTGTCCGTGGCCCCGGGACAGACCGCCAGAA TCACTTGCGGAGGAAACAACATTGGGTCCAAGAGCGTGCATTGGTA CCAGCAGAAGCCAGGACAGGCCCCTGTGCTGGTGCTCTACGGGAAG AACAATCGGCCCAGCGGAGTGCCGGACAGGTTCTCGGGTTCACGCT CCGGTACAACCGCTTCACTGACTATCACCGGGGCCCAGGCAGAGGA TGAAGCGGACTACTACTGTTCCTCCCGGGATTCATCCGGCGACCAC CTCCGGGTGTTCGGAACCGGAACGAAGGTCACCGTGCTGACCACTA CCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCA GCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGG GCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTG GGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGA TCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTT AAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACG GCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACT GCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAG GGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAG GAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAAC

[0659]

		GAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGT ATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTAC CAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACA TGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149369		
149369-aa ScFv 도메인	136	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLE WLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQLKSVTPEDTAVY YCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSSGGDGSGGGGSGGGGSSSEL TQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAPVLVIYGTN NRPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGHHLLFG TGTKVTVL
149369-nt ScFv 도메인	157	GAAGTGCAGCTCCAACAGTCAGGACCGGGGCTCGTGAAGCCATCCC AGACCCTGTCCCTGACTTGTGCCATCTCGGGAGATAGCGTGTCATC GAACTCCGCCGCCTGGAACTGGATTCGGCAGAGCCCGTCCCGCGGA CTGGAGTGGCTTGGAAGGACCTACTACCGGTCCAAGTGGTACTCTT TCTACGCGATCTCGCTGAAGTCCCGCATTATCATTAACCCTGATACC TCCAAGAATCAGTTCTCCCTCCAACTGAAATCCGTCACCCCCGAGG ACACAGCAGTGTATTACTGCGCACGGAGCAGCCCCGAAGGACTGTT CCTGTATTGGTTTGACCCCTGGGGCCAGGGGACTCTTGTGACCGTGT CGAGCGGCGGAGATGGGTCCGGTGGCGGTGGTTCGGGGGGCGGCG GATCATCATCCGAACTGACCCAGGACCCGGCTGTGTCCGTGGCGCT GGGACAAACCATCCGCATTACGTGCCAGGGAGACTCCCTGGGCAAC TACTACGCCACTTGGTACCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCCCCTGTGT TGGTCATCTACGGGACCAACAACAGACCTTCCGGCATCCCCGACCG GTTCAGCGCTTCGTCCTCCGGCAACACTGCCAGCCTGACCATCACTG GAGCGCAGGCCGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAACAGCAGAG ACTCCTCGGGTCATCACCTCTTGTTCGGAACTGGAACCAAGGTCAC CGTGCTG
149369-aa VH	178	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLE WLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQLKSVTPEDTAVY YCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSS
149369-aa VL	199	SSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAPVLVIY GTNNRPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGHHL LFGTGTKVTVL
149369-aa 전체 CAR	220	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDS VSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDT SKNQFSLQLKSVTPEDTAVYYCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSS GGDGSGGGGSGGGGSSSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYAT WYQQKPGQAPVLVIYGTNNRPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDE ADYYCNSRDSSGHHLLFGTGTKVTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
149369-nt 전체 CAR	241	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCCAACAGTCAGGACCGGGGC CTCGTGAAGCCATCCCAGACCCTGTCCCTGACTTGTGCCATCTCGGG AGATAGCGTGTCATCGAACTCCGCCGCCTGGAACTGGATTCGGCAG AGCCCGTCCCGCGGACTGGAGTGGCTTGGAAGGACCTACTACCGGT CCAAGTGGTACTCTTTCTACGCGATCTCGCTGAAGTCCCGCATTATC ATTAACCCTGATACCTCCAAGAATCAGTTCTCCCTCCAACTGAAATC CGTCACCCCCGAGGACACAGCAGTGTATTACTGCGCACGGAGCAGC CCCGAAGGACTGTTCCTGTATTGGTTTGACCCCTGGGGCCAGGGGA

[0660]

		CTCTTGTGACCGTGTCGAGCGGCGGAGATGGGTCCGGTGGCGGTGG TTCGGGGGGCGGCGGATCATCATCCGAACTGACCCAGGACCCGGCT GTGTCCGTGGCGCTGGGACAAACCATCCGCATTACGTGCCAGGGAG ACTCCCTGGGCAACTACTACGCCACTTGGTACCAGCAGAAGCCGGG CCAAGCCCCTGTGTTGGTCATCTACGGGACCAACAACAGACCTTCC GGCATCCCCGACCGGTTCAGCGCTTCGTCCTCCGGCAACACTGCCA GCCTGACCATCACTGGAGCGCAGGCCGAAGATGAGGCCGACTACTA CTGCAACAGCAGAGACTCCTCGGGTCATCACCTCTTGTTCGGAACT GGAACCAAGGTCACCGTGCTGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCAC CCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCG GAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTC TTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACT TGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCG CGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGG CCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCC CAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCC GCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCT ACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGG ACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCA GAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATA AGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCA GAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCG CCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCC TCGG
BCMA_EBB-C1978-A4		
BCMA_EBB-C1978-A4 - aa ScFv 도메인	137	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKVEGSGSLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPG TLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQPPRLLISGASTRATG IPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFNGSSLFTFGQGT RLEIK
BCMA_EBB-C1978-A4 - nt ScFv 도메인	158	GAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGAGGCGGCCTGGTCCAGCCGGGA GGGTCCCTTAGACTGTCATGCGCCGCAAGCGGATTCACTTTCTCCTC CTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCCCCCGGAAAGGGACTGGAA TGGGTGTCCGCCATCTCGGGGTCTGGAGGCTCAACTTACTACGCTG ACTCCGTGAAGGGACGGTTCACCATTAGCCGCGACAACTCCAAGAA CACCCTCTACCTCCAAATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGATACCGCC GTCTACTACTGCGCCAAAGTGGAAGGTTCAGGATCGCTGGACTACT GGGGACAGGGTACTCTCGTGACCGTGTCATCGGGCGGAGGAGGTTC CGGCGGTGGCGGCTCCGGCGGCGGAGGGTCGGAGATCGTGATGAC CCAGAGCCCTGGTACTCTGAGCCTTTCGCCGGGAGAAAGGGCCACC CTGTCCTGCCGCGCTTCCCAATCCGTGTCCTCCGCGTACTTGGCGTG GTACCAGCAGAAGCCGGGACAGCCCCCTCGGCTGCTGATCAGCGGG GCCAGCACCCGGGCAACCGGAATCCCAGACAGATTCGGGGGTTCCG GCAGCGGCACAGATTTCACCCTGACTATTTCGAGGTTGGAGCCCGA GGACTTTGCGGTGTATTACTGTCAGCACTACGGGTCGTCCTTTAATG GCTCCAGCCTGTTCACGTTCGGACAGGGGACCCGCCTGGAAATCAA G
BCMA_EBB-C1978-A4 - aa VH	179	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKVEGSGSLDYWGQGTLVTVSS

[0661]

BCMA_EBB-C1978-A4 - aa VL	200	EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQPPRLLI SGASTRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFNGS SLFTFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1978-A4 - aa 전체 CART	221	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVEGSGSLDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAW YQQKPGQPPRLLISGASTRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQHYGSSFNGSSLFTFGQGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-A4 - nt 전체 CART	242	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGAGGCGGC CTGGTCCAGCCGGGAGGGTCCCTTAGACTGTCATGCGCCGCAAGCG GATTCACTTTCTCCTCCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCCCCC GGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCTCGGGGTCTGGAGGCT CAACTTACTACGCTGACTCCGTGAAGGGACGGTTCACCATTAGCCG CGACAACTCCAAGAACACCCTCTACCTCCAAATGAACTCCCTGCGG GCCGAGGATACCGCCGTCTACTACTGCGCCAAAGTGGAAGGTTCAG GATCGCTGGACTACTGGGGACAGGGTACTCTCGTGACCGTGTCATC GGGCGGAGGAGGTTCCGGCGGTGGCGGCTCCGGCGGCGGAGGGTC GGAGATCGTGATGACCCAGAGCCCTGGTACTCTGAGCCTTTCGCCG GGAGAAAGGGCCACCCTGTCCTGCCGCGCTTCCCAATCCGTGTCCT CCGCGTACTTGGCGTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACAGCCCCCTCG GCTGCTGATCAGCGGGGCCAGCACCCGGGCAACCGGAATCCCAGA CAGATTCGGGGGTTCCGGCAGCGGCACAGATTTCACCCTGACTATT TCGAGGTTGGAGCCCGAGGACTTTGCGGTGTATTACTGTCAGCACT ACGGGTCGTCCTTTAATGGCTCCAGCCTGTTCACGTTCGGACAGGG GACCCGCCTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCC ACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGA GGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTT GACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTG CGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCG GTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCC TGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCA GAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGC AGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTAC AACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGAC AAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAG AAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAA GATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAG AAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGC CACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCT CGG
BCMA_EBB-C1978-G1		
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa ScFv 도메인	138	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMSWVRQAPGKGLEW VSGISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQMSSLRDEDTAVYY CVTRAGSEASDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPAT LSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSGLTFGGGTKLEIK

[0662]

[0663]

BCMA_EBB-C1978-G1 - nt ScFv 도메인	159	GAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGCGGCCTGGTGCAGCCTGGA GGATCATTGAGGCTGTCATGCGCGGCCAGCGGTATTACCTTCTCCC GGTACCCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCGGGGAAAGGGCTTGA ATGGGTGTCCGGGATCTCGGACTCCGGTGTCAGCACTTACTACGCC GACTCCGCCAAGGGACGCTTCACCATTTCCCGGGACAACTCGAAGA ACACCCTGTTCCTCCAAATGAGCTCCCTCCGGGACGAGGATACTGC AGTGTACTACTGCGTGACCCGCGCCGGGTCCGAGGCGTCTGACATT TGGGGACAGGGCACTATGGTCACCGTGTCGTCCGGCGGAGGGGGCT CGGGAGGCGGTGGCAGCGGAGGAGGAGGGTCCGAGATCGTGCTGA CCCAATCCCCGGCCACCCTCTCGCTGAGCCCTGGAGAAAGGGCAAC CTTGTCCTGTCGCGCGAGCCAGTCCGTGAGCAACTCCCTGGCCTGGT ACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCTCCGAGACTTCTGATCTACGACGC TTCGAGCCGGGCCACTGGAATCCCCGACCGCTTTTCGGGGTCCGGC TCAGGAACCGATTTCACCCTGACAATCTCACGGCTGGAGCCAGAGG ATTTCGCCATCTATTACTGCCAGCAGTTCGGTACTTCCTCCGGCCTG ACTTTCGGAGGCGGCACGAAGCTCGAAATCAAG
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa VH	180	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMSWVRQAPGKGLEW VSGISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQMSSLRDEDTAVYY CVTRAGSEASDIWGQGTMVTVSS
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa VL	201	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQKPGQAPRLLIY DASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSGLTFG GGTKLEIK
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa 전체 CART	222	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGI TFSRYPMSWVRQAPGKGLEWVSGISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNS KNTLFLQMSSLRDEDTAVYYCVTRAGSEASDIWGQGTMVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQ QFGTSSGLTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
BCMA_EBB-C1978-G1 - nt 전체 CART	243	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGCGGC CTGGTGCAGCCTGGAGGATCATTGAGGCTGTCATGCGCGGCCAGCG GTATTACCTTCTCCCGGTACCCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCG GGGAAAGGGCTTGAATGGGTGTCCGGGATCTCGGACTCCGGTGTCA GCACTTACTACGCCGACTCCGCCAAGGGACGCTTCACCATTTCCCG GGACAACTCGAAGAACACCCTGTTCCTCCAAATGAGCTCCCTCCGG GACGAGGATACTGCAGTGTACTACTGCGTGACCCGCGCCGGGTCCG AGGCGTCTGACATTTGGGGACAGGGCACTATGGTCACCGTGTCGTC CGGCGGAGGGGGCTCGGGAGGCGGTGGCAGCGGAGGAGGAGGGTC CGAGATCGTGCTGACCCAATCCCCGGCCACCCTCTCGCTGAGCCCT GGAGAAAGGGCAACCTTGTCCTGTCGCGCGAGCCAGTCCGTGAGCA ACTCCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCTCCGAGACT TCTGATCTACGACGCTTCGAGCCGGGCCACTGGAATCCCCGACCGC TTTTCGGGGTCCGGCTCAGGAACCGATTTCACCCTGACAATCTCACG GCTGGAGCCAGAGGATTTCGCCATCTATTACTGCCAGCAGTTCGGT ACTTCCTCCGGCCTGACTTTCGGAGGCGGCACGAAGCTCGAAATCA AGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCAT CGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCA

		GCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATA TCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTT TCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGC TGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAA GAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAG CCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGG TCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGA CCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGG CCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAG CGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGA CGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGAC GCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1979-C1		
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa ScFv 도메인	139	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAIYY CARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEI VMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTF GQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1979-C1 - nt ScFv 도메인	160	CAAGTGCAGCTCGTGGAATCGGGTGGCGGACTGGTGCAGCCGGGG GGCTCACTTAGACTGTCCTGCGCGGCCAGCGGATTCACTTTCTCCTC CTACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGCCTGGAA TGGGTGTCCGCAATCAGCGGCAGCGGCGGCTCGACCTATTACGCGG ATTCAGTGAAGGGCAGATTCACCATTTCCCGGGACAACGCCAAGAA CTCCTTGTACCTTCAAATGAACTCCCTCCGCGCGGAAGATACCGCA ATCTACTACTGCGCTCGGGCCACTTACAAGAGGGAACTGCGCTACT ACTACGGGATGGACGTCTGGGGCCAGGGAACCATGGTCACCGTGTC CAGCGGAGGAGGAGGATCGGGAGGAGGCGGTAGCGGGGGTGGAG GGTCGGAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGGCACTGTGTCGCTGTC CCCCGGCGAACGGGCCACCCTGTCATGTCGGGCCAGCCAGTCAGTG TCGTCAAGCTTCCTCGCCTGGTACCAGCAGAAACCGGGACAAGCTC CCCGCCTGCTGATCTACGGAGCCAGCAGCCGGGCCACCGGTATTCC TGACCGGTTCTCCGGTTCGGGGTCCGGGACCGACTTTACTCTGACTA TCTCTCGCCTCGAGCCAGAGGACTCCGCCGTGTATTACTGCCAGCA GTACCACTCCTCCCCGTCCTGGACGTTCGGACAGGGCACAAGGCTG GAGATTAAG
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa VH	181	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAIYY CARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSS
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa VL	202	EIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLI YGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSW TFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa 전체 CART	223	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAIYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVS SSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN

[0664]

		PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1979-C1 - nt 전체 CART	244	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTCGTGGAATCGGGTGGCGGA CTGGTGCAGCCGGGGGGGCTCACTTAGACTGTCCTGCGCGGCCAGCG GATTCACTTTCTCCTCCTACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCT GGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGCAATCAGCGGCAGCGGCGGC TCGACCTATTACGCGGATTCAGTGAAGGGCAGATTCACCATTTCCC GGGACAACGCCAAGAACTCCTTGTACCTTCAAATGAACTCCCTCCG CGCGGAAGATACCGCAATCTACTACTGCGCTCGGGCCACTTACAAG AGGGAACTGCGCTACTACTACGGGATGGACGTCTGGGGCCAGGGA ACCATGGTCACCGTGTCCAGCGGAGGAGGAGGATCGGGAGGAGGC GGTAGCGGGGGTGGAGGGTCGGAGATCGTGATGACCCAGTCCCCC GGCACTGTGTCGCTGTCCCCCGGCGAACGGGCCACCCTGTCATGTC GGGCCAGCCAGTCAGTGTCGTCAAGCTTCCTCGCCTGGTACCAGCA GAAACCGGGACAAGCTCCCCGCCTGCTGATCTACGGAGCCAGCAGC CGGGCCACCGGTATTCCTGACCGGTTCTCCGGTTCGGGGTCCGGGA CCGACTTTACTCTGACTATCTCTCGCCTCGAGCCAGAGGACTCCGCC GTGTATTACTGCCAGCAGTACCACTCCTCCCCGTCCTGGACGTTCGG ACAGGGCACAAGGCTGGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAG GCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGC GTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCG GGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTG GTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGT AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCA TGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCG GTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATT CAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCA GCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTG CTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCG CGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAG GATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAA CGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGC ACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGC CGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-C7		
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa ScFv 도메인	140	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTLKAEDTAVYY CARATYKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEI VLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQAPRLLIYG SSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSSPSWTFG QGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-C7 - nt ScFv 도메인	161	GAGGTGCAGCTTGTGGAAACCGGTGGCGGACTGGTGCAGCCCGGA GGAAGCCTCAGGCTGTCCTGCGCCGCGTCCGGCTTCACCTTCTCCTC GTACGCCATGTCCTGGGTCCGCCAGGCCCCCGGAAAGGGCCTGGAA TGGGTGTCCGCCATCTCTGGAAGCGGAGGTTCCACGTACTACGCGG ACAGCGTCAAGGGAAGGTTCACAATCTCCCGCGATAATTCGAAGAA CACTCTGTACCTTCAAATGAACACCCTGAAGGCCGAGGACACTGCT GTGTACTACTGCGCACGGGCCACCTACAAGAGAGAGCTCCGGTACT ACTACGGAATGGACGTCTGGGGCCAGGGAACTACTGTGACCGTGTC CTCGGGAGGGGGTGGCTCCGGGGGGGGCGGCTCCGGCGGAGGCGG TTCCGAGATTGTGCTGACCCAGTCACCTTCAACTCTGTCGCTGTCCC CGGGAGAGAGCGCTACTCTGAGCTGCCGGGCCAGCCAGTCCGTGTC CACCACCTTCCTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCGGGGCAGGCACCA

[0665]

		CGGCTCTTGATCTACGGGTCAAGCAACAGAGCGACCGGAATTCCTG ACCGCTTCTCGGGGAGCGGTTCAGGCACCGACTTCACCCTGACTAT CCGGCGCCTGGAACCCGAAGATTTCGCCGTGTATTACTGTCAACAG TACCACTCCTCGCCGTCCTGGACCTTTGGCCAAGGAACCAAAGTGG AAATCAAG
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa VH	182	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTLKAEDTAVYY CARATYKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa VL	203	EIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQAPRLLIY GSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSSPSWTF GQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa 전체 CART	224	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNTLKAEDTAVYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVST TFLAWYQQKPGQAPRLLIYGSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEP EDFAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCK RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-C7 - nt 전체 CART	245	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCGAGGTGCAGCTTGTGGAAACCGGTGGCGGA CTGGTGCAGCCCGGAGGAAGCCTCAGGCTGTCCTGCGCCGCGTCCG GCTTCACCTTCTCCTCGTACGCCATGTCCTGGGTCCGCCAGGCCCCC GGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGCCATCTCTGGAAGCGGAGGTT CCACGTACTACGCGGACAGCGTCAAGGGAAGGTTCACAATCTCCCG CGATAATTCGAAGAACACTCTGTACCTTCAAATGAACACCCTGAAG GCCGAGGACACTGCTGTGTACTACTGCGCACGGGCCACCTACAAGA GAGAGCTCCGGTACTACTACGGAATGGACGTCTGGGGCCAGGGAA CTACTGTGACCGTGTCCTCGGGAGGGGGTGGCTCCGGGGGGGGCGG CTCCGGCGGAGGCGGTTCCGAGATTGTGCTGACCCAGTCACCTTCA ACTCTGTCGCTGTCCCCGGGAGAGAGCGCTACTCTGAGCTGCCGGG CCAGCCAGTCCGTGTCCACCACCTTCCTCGCCTGGTATCAGCAGAA GCCGGGGCAGGCACCACGGCTCTTGATCTACGGGTCAAGCAACAGA GCGACCGGAATTCCTGACCGCTTCTCGGGGAGCGGTTCAGGCACCG ACTTCACCCTGACTATCCGGCGCCTGGAACCCGAAGATTTCGCCGT GTATTACTGTCAACAGTACCACTCCTCGCCGTCCTGGACCTTTGGCC AAGGAACCAAAGTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGC CACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGT CCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGG GTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAA GCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATG AGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGT TCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCA GCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGC TCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCT GGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGC GCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGG ATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAAC

[0666]

		GCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCA CCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCC GCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-D10		
BCMA_EBB-C1978-D10 -aa ScFv 도메인	141	EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLE WVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVY YCARVGKAVPDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTP SSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYSFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1978-D10-nt ScFv 도메인	162	GAAGTGCAGCTCGTGGAAACTGGAGGTGGACTCGTGCAGCCTGGAC GGTCGCTGCGGCTGAGCTGCGCTGCATCCGGCTTCACCTTCGACGA TTATGCCATGCACTGGGTCAGACAGGCGCCAGGGAAGGGACTTGAG TGGGTGTCCGGTATCAGCTGGAATAGCGGCTCAATCGGATACGCGG ACTCCGTGAAGGGAAGGTTCACCATTTCCCGCGACAACGCCAAGAA CTCCCTGTACTTGCAAATGAACAGCCTCCGGGATGAGGACACTGCC GTGTACTACTGCGCCCGCGTCGGAAAAGCTGTGCCCGACGTCTGGG GCCAGGGAACCACTGTGACCGTGTCCAGCGGCGGGGGTGGATCGG GCGGTGGAGGGTCCGGTGGAGGGGGCTCAGATATTGTGATGACCCA GACCCCCTCGTCCCTGTCCGCCTCGGTCGGCGACCGCGTGACTATCA CATGTAGAGCCTCGCAGAGCATCTCCAGCTACCTGAACTGGTATCA GCAGAAGCCGGGGAAGGCCCCGAAGCTCCTGATCTACGCGGCATC ATCACTGCAATCGGGAGTGCCGAGCCGGTTTTCCGGGTCCGGCTCC GGCACCGACTTCACGCTGACCATTTCTTCCCTGCAACCCGAGGACTT CGCCACTTACTACTGCCAGCAGTCCTACTCCACCCCTTACTCCTTCG GCCAAGGAACCAGGCTGGAAATCAAG
BCMA_EBB-C1978-D10 -aa VH	183	EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLE WVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVY YCARVGKAVPDVWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1978-D10-aa VL	204	DIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYSFG QGTRLEIK
BCMA_EBB-C1978-D10 -aa 전체 CART	225	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARVGKAVPDVWGQGTTVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSDIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQ QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPYSFGQGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIF KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQ NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR
BCMA_EBB-C1978-D10 -nt 전체 CART	246	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCGTGGAAACTGGAGGTGGA CTCGTGCAGCCTGGACGGTCGCTGCGGCTGAGCTGCGCTGCATCCG GCTTCACCTTCGACGATTATGCCATGCACTGGGTCAGACAGGCGCC AGGGAAGGGACTTGAGTGGGTGTCCGGTATCAGCTGGAATAGCGG CTCAATCGGATACGCGGACTCCGTGAAGGGAAGGTTCACCATTTCC CGCGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACTTGCAAATGAACAGCCTCC GGGATGAGGACACTGCCGTGTACTACTGCGCCCGCGTCGGAAAAGC TGTGCCCGACGTCTGGGGCCAGGGAACCACTGTGACCGTGTCCAGC GGCGGGGGTGGATCGGGCGGTGGAGGGTCCGGTGGAGGGGGCTCA

[0667]

[0668]

		GATATTGTGATGACCCAGACCCCCTCGTCCCTGTCCGCCTCGGTCGG CGACCGCGTGACTATCACATGTAGAGCCTCGCAGAGCATCTCCAGC TACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCGGGGAAGGCCCCGAAGCTCC TGATCTACGCGGCATCATCACTGCAATCGGGAGTGCCGAGCCGGTT TTCCGGGTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACGCTGACCATTTCTTCCC TGCAACCCGAGGACTTCGCCACTTACTACTGCCAGCAGTCCTACTCC ACCCCTTACTCCTTCGGCCAAGGAACCAGGCTGGAAATCAAGACCA CTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTC CCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGT GGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACA TTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTC GTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACA TCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGA GGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTG CGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGA GAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAG AAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGT ACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGA TTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGAC TGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCT TCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1979-C12		
BCMA_EBB-C1979-C12-aa ScFv 도메인	142	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPGKGLE WVASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQMNSLRTEDTAV YYCASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEI VLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAPRLLIYG ASQRATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYCQHYESSPSWTF GQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1979-C12 -nt ScFv 도메인	163	GAAGTGCAGCTCGTGGAGAGCGGGGGAGGATTGGTGCAGCCCGGA AGGTCCCTGCGGCTCTCCTGCACTGCGTCTGGCTTCACCTTCGACGA CTACGCGATGCACTGGGTCAGACAGCGCCCGGGAAAGGGCCTGGA ATGGGTCGCCTCAATCAACTGGAAGGGAAACTCCCTGGCCTATGGC GACAGCGTGAAGGGCCGCTTCGCCATTTCGCGCGACAACGCCAAGA ACACCGTGTTTCTGCAAATGAATTCCCTGCGGACCGAGGATACCGC TGTGTACTACTGCGCCAGCCACCAGGGCGTGGCATACTATAACTAC GCCATGGACGTGTGGGGAAGAGGGACGCTCGTCACCGTGTCCTCCG GGGGCGGTGGATCGGGTGGAGGAGGAAGCGGTGGCGGGGGCAGCG AAATCGTGCTGACTCAGAGCCCGGGAACTCTTTCACTGTCCCCGGG AGAACGGGCCACTCTCTCGTGCCGGGCCACCCAGTCCATCGGCTCC TCCTTCCTTGCCTGGTACCAGCAGAGGCCAGGACAGGCGCCCCGCC TGCTGATCTACGGTGCTTCCCAACGCGCCACTGGCATTCCTGACCGG TTCAGCGGCAGAGGGTCGGGAACCGATTTCACACTGACCATTTCCC GGGTGGAGCCCGAAGATTCGGCAGTCTACTACTGTCAGCATTACGA GTCCTCCCCTTCATGGACCTTCGGTCAAGGGACCAAAGTGGAGATC AAG
BCMA_EBB-C1979-C12 -aa VH	184	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPGKGLE WVASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQMNSLRTEDTAV YYCASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1979-C12 -aa VL	205	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAPRLLIY GASQRATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYCQHYESSPSWT FGQGTKVEIK

[0669]

BCMA_EBB-C1979-C12 - aa 전체 CART	226	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGF TFDDYAMHWVRQRPGKGLEWVASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRD NAKNTVFLQMNSLRTEDTAVYYCASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGS SFLAWYQQRPGQAPRLLIYGASQRATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVE PEDSAVYYCQHYESSPSWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1979-C12 - nt 전체 CART	247	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCGTGGAGAGCGGGGGAGG ATTGGTGCAGCCCGGAAGGTCCCTGCGGCTCTCCTGCACTGCGTCT GGCTTCACCTTCGACGACTACGCGATGCACTGGGTCAGACAGCGCC CGGGAAAGGGCCTGGAATGGGTCGCCTCAATCAACTGGAAGGGAA ACTCCCTGGCCTATGGCGACAGCGTGAAGGGCCGCTTCGCCATTTC GCGCGACAACGCCAAGAACACCGTGTTTCTGCAAATGAATTCCCTG CGGACCGAGGATACCGCTGTGTACTACTGCGCCAGCCACCAGGGCG TGGCATACTATAACTACGCCATGGACGTGTGGGGAAGAGGGACGCT CGTCACCGTGTCCTCCGGGGGCGGTGGATCGGGTGGAGGAGGAAG CGGTGGCGGGGGCAGCGAAATCGTGCTGACTCAGAGCCCGGGAAC TCTTTCACTGTCCCCGGGAGAACGGGCCACTCTCTCGTGCCGGGCC ACCCAGTCCATCGGCTCCTCCTTCCTTGCCTGGTACCAGCAGAGGCC AGGACAGGCGCCCCGCCTGCTGATCTACGGTGCTTCCCAACGCGCC ACTGGCATTCCTGACCGGTTCAGCGGCAGAGGGTCGGGAACCGATT TCACACTGACCATTTCCCGGGTGGAGCCCGAAGATTCGGCAGTCTA CTACTGTCAGCATTACGAGTCCTCCCCTTCATGGACCTTCGGTCAAG GGACCAAAGTGGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCAC CCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCG GAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTC TTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACT TGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCG CGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGG CCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCC CAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCC GCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCT ACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGG ACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCA GAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATA AGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCA GAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCG CCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCC TCGG
BCMA_EBB-C1980-G4		
BCMA_EBB-C1980-G4- aa ScFv 도메인	143	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKVVRDGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPA TLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG IPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPPRFTFGPGTKVDI K
BCMA_EBB-C1980-G4- nt ScFv 도메인	2018	GAGGTGCAGTTGGTCGAAAGCGGGGGCGGGCTTGTGCAGCCTGGC GGATCACTGCGGCTGTCCTGCGCGGCATCAGGCTTCACGTTTTCTTC CTACGCCATGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGAAAGGGACTGGAA

		TGGGTGTCCGCGATTTCGGGGTCCGGCGGGAGCACCTACTACGCCG ATTCCGTGAAGGGCCGCTTCACTATCTCGCGGGACAACTCCAAGAA CACCCTCTACCTCCAAATGAATAGCCTGCGGGCCGAGGATACCGCC GTCTACTATTGCGCTAAGGTCGTGCGCGACGGAATGGACGTGTGGG GACAGGGTACCACCGTGACAGTGTCCTCGGGGGGAGGCGGTAGCG GCGGAGGAGGAAGCGGTGGTGGAGGTTCCGAGATTGTGCTGACTC AATCACCCGCGACCCTGAGCCTGTCCCCCGGCGAAAGGGCCACTCT GTCCTGTCGGGCCAGCCAATCAGTCTCCTCCTCGTACCTGGCCTGGT ACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCTCCGAGACTCCTTATCTATGGCGC ATCCTCCCGCGCCACCGGAATCCCGGATAGGTTCTCGGGAAACGGA TCGGGGACCGACTTCACTCTCACCATCTCCCGGCTGGAACCGGAGG ACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACGGCAGCCCGCCTAGATT CACTTTCGGCCCCGGCACCAAAGTGGACATCAAG
BCMA_EBB-C1980-G4- aa VH	185	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKVVRDGMDVWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1980-G4- aa VL	206	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YGASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPPRFT FGPGTKVDIK
BCMA_EBB-C1980-G4- aa 전체 CART	227	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVVRDGMDVWGQGTTVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCQQYGSPPRFTFGPGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
BCMA_EBB-C1980-G4- nt 전체 CART	248	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCGAGGTGCAGTTGGTCGAAAGCGGGGGCGG GCTTGTGCAGCCTGGCGGATCACTGCGGCTGTCCTGCGCGGCATCA GGCTTCACGTTTTCTTCCTACGCCATGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCC TGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCGATTTCGGGGTCCGGCGGG AGCACCTACTACGCCGATTCCGTGAAGGGCCGCTTCACTATCTCGC GGGACAACTCCAAGAACACCCTCTACCTCCAAATGAATAGCCTGCG GGCCGAGGATACCGCCGTCTACTATTGCGCTAAGGTCGTGCGCGAC GGAATGGACGTGTGGGGACAGGGTACCACCGTGACAGTGTCCTCGG GGGGAGGCGGTAGCGGCGGAGGAGGAAGCGGTGGTGGAGGTTCCG AGATTGTGCTGACTCAATCACCCGCGACCCTGAGCCTGTCCCCCGG CGAAAGGGCCACTCTGTCCTGTCGGGCCAGCCAATCAGTCTCCTCC TCGTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCTCCGAGAC TCCTTATCTATGGCGCATCCTCCCGCGCCACCGGAATCCCGGATAG GTTCTCGGGAAACGGATCGGGGACCGACTTCACTCTCACCATCTCC CGGCTGGAACCGGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACG GCAGCCCGCCTAGATTCACTTTCGGCCCCGGCACCAAAGTGGACAT CAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACC ATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCG CAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGA TATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGC TTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTG CTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCA AGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGG

[0670]

		CGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTG GTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGG ACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGG GCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATA GCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACG ACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGA CGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1980-D2		
BCMA_EBB-C1980-D2- aa ScFv 도메인	144	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKIPQTGTFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPSWTFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1980-D2- nt ScFv 도메인	165	GAAGTGCAGCTGCTGGAGTCCGGCGGTGGATTGGTGCAACCGGGG GGATCGCTCAGACTGTCCTGTGCGGCGTCAGGCTTCACCTTCTCGAG CTACGCCATGTCATGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGTCTGGAA TGGGTGTCCGCCATTTCCGGGAGCGGGGGATCTACATACTACGCCG ATAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATTTCCCGGGACAACTCCAAGAA CACTCTCTATCTGCAAATGAACTCCCTCCGCGCTGAGGACACTGCC GTGTACTACTGCGCCAAAATCCCTCAGACCGGCACCTTCGACTACT GGGGACAGGGGACTCTGGTCACCGTCAGCAGCGGTGGCGGAGGTT CGGGGGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGAGGGTCCGAGATTGTGCTGA CCCAGTCACCCGGCACTTTGTCCCTGTCGCCTGGAGAAAGGGCCAC CCTTTCCTGCCGGGCATCCCAATCCGTGTCCTCCTCGTACCTGGCCT GGTACCAGCAGAGGCCCGGACAGGCCCCACGGCTTCTGATCTACGG AGCAAGCAGCCGCGCGACCGGTATCCCGGACCGGTTTTCGGGCTCG GGCTCAGGAACTGACTTCACCCTCACCATCTCCCGCCTGGAACCCG AAGATTTCGCTGTGTATTACTGCCAGCACTACGGCAGCTCCCCGTCC TGGACGTTCGGCCAGGGAACTCGGCTGGAGATCAAG
BCMA_EBB-C1980-D2- aa VH	186	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKIPQTGTFDYWGQGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1980-D2- aa VL	207	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPSWTF GQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1980-D2- aa 전체 CART	228	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIPQTGTFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQHYGSSPSWTFGQGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
BCMA_EBB-C1980-D2- nt 전체 CART	249	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTGCTGGAGTCCGGCGGTGGA TTGGTGCAACCGGGGGGATCGCTCAGACTGTCCTGTGCGGCGTCAG GCTTCACCTTCTCGAGCTACGCCATGTCATGGGTCAGACAGGCCCCT GGAAAGGGTCTGGAATGGGTGTCCGCCATTTCCGGGAGCGGGGGAT CTACATACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATTTCCCG GGACAACTCCAAGAACACTCTCTATCTGCAAATGAACTCCCTCCGC

[0671]

		GCTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGCGCCAAAATCCCTCAGACCG GCACCTTCGACTACTGGGGACAGGGGACTCTGGTCACCGTCAGCAG CGGTGGCGGAGGTTCGGGGGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGAGGGTC CGAGATTGTGCTGACCCAGTCACCCGGCACTTTGTCCCTGTCGCCTG GAGAAAGGGCCACCCTTTCCTGCCGGGCATCCCAATCCGTGTCCTC CTCGTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAGGCCCGGACAGGCCCCACGG CTTCTGATCTACGGAGCAAGCAGCCGCGCGACCGGTATCCCGGACC GGTTTTCGGGCTCGGGCTCAGGAACTGACTTCACCCTCACCATCTCC CGCCTGGAACCCGAAGATTTCGCTGTGTATTACTGCCAGCACTACG GCAGCTCCCCGTCCTGGACGTTCGGCCAGGGAACTCGGCTGGAGAT CAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACC ATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCG CAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGA TATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGC TTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTG CTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCA AGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGG CGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTG GTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGG ACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGG GCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATA GCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACG ACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGA CGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-A10		
BCMA_EBB-C1978-A10-aa ScFv 도메인	145	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQMNSLRVEDTGVY YCARANYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS EIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKPGQAPSLLI SGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDSAVYYCQHYDSSPSW TFGQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-A10-nt ScFv 도메인	166	GAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGAGGACTCGTGCAGCCTGGC GGCAGCCTCCGGCTGAGCTGCGCCGCTTCGGGATTCACCTTTTCCTC CTACGCGATGTCTTGGGTCAGACAGGCCCCCGGAAAGGGGCTGGAA TGGGTGTCAGCCATCTCCGGCTCCGGCGGATCAACGTACTACGCCG ACTCCGTGAAAGGCCGGTTCACCATGTCGCGCGAGAATGACAAGAA CTCCGTGTTCCTGCAAATGAACTCCCTGAGGGTGGAGGACACCGGA GTGTACTATTGTGCGCGCGCCAACTACAAGAGAGAGCTGCGGTACT ACTACGGAATGGACGTCTGGGGACAGGGAACTATGGTGACCGTGTC ATCCGGTGGAGGGGGAAGCGGCGGTGGAGGCAGCGGGGGCGGGGG TTCAGAAATTGTCATGACCCAGTCCCCGGGAACTCTTTCCCTCTCCC CCGGGGAATCCGCGACTTTGTCCTGCCGGGCCAGCCAGCGCGTGGC CTCGAACTACCTCGCATGGTACCAGCATAAGCCAGGCCAAGCCCCT TCCCTGCTGATTTCCGGGGCTAGCAGCCGCGCCACTGGCGTGCCGG ATAGGTTCTCGGGAAGCGGCTCGGGTACCGATTTCACCCTGGCAAT CTCGCGGCTGGAACCGGAGGATTCGGCCGTGTACTACTGCCAGCAC TATGACTCATCCCCCTCCTGGACATTCGGACAGGGCACCAAGGTCG AGATCAAG
BCMA_EBB-C1978-A10-aa VH	187	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQMNSLRVEDTGVY YCARANYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSS

[0672]

BCMA_EBB-C1978-A10-aa VL	208	EIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKPGQAPSLLI SGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDSAVYYCQHYDSSPSW TFGQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-A10-aa 전체 CART	229	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSREN DKNSVFLQMNSLRVEDTGVYYCARANYKRELRYYYGMDVWGQGTM VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQR VASNYLAWYQHKPGQAPSLLISGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAIS RLEPEDSAVYYCQHYDSSPSWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIAS QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT LYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-A10-nt 전체 CART	250	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGAGG ACTCGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTCCGGCTGAGCTGCGCCGCTTCG GGATTCACCTTTTCCTCCTACGCGATGTCTTGGGTCAGACAGGCCCC CGGAAAGGGGCTGGAATGGGTGTCAGCCATCTCCGGCTCCGGCGGA TCAACGTACTACGCCGACTCCGTGAAAGGCCGGTTCACCATGTCGC GCGAGAATGACAAGAACTCCGTGTTCCTGCAAATGAACTCCCTGAG GGTGGAGGACACCGGAGTGTACTATTGTGCGCGCGCCAACTACAAG AGAGAGCTGCGGTACTACTACGGAATGGACGTCTGGGGACAGGGA ACTATGGTGACCGTGTCATCCGGTGGAGGGGGAAGCGGCGGTGGA GGCAGCGGGGGCGGGGGTTCAGAAATTGTCATGACCCAGTCCCCGG GAACTCTTTCCCTCTCCCCCGGGGAATCCGCGACTTTGTCCTGCCGG GCCAGCCAGCGCGTGGCCTCGAACTACCTCGCATGGTACCAGCATA AGCCAGGCCAAGCCCCTTCCCTGCTGATTTCCGGGGCTAGCAGCCG CGCCACTGGCGTGCCGGATAGGTTCTCGGGAAGCGGCTCGGGTACC GATTTCACCCTGGCAATCTCGCGGCTGGAACCGGAGGATTCGGCCG TGTACTACTGCCAGCACTATGACTCATCCCCCTCCTGGACATTCGGA CAGGGCACCAAGGTCGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGG CCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCG TCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGG GGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGG TACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTA AGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCAT GAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGG TTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTC AGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAG CTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGC TGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGC GCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGG ATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAAC GCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCA CCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCC GCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-D4		
BCMA_EBB-C1978-D4- aa ScFv 도메인	146	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKALVGATGAFDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPGQAPGLLIYGASNW

[0673]

		ATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQYYGTSPMYTFGQGT KVEIK
BCMA_EBB-C1978-D4- nt ScFv 도메인	167	GAAGTGCAGCTGCTCGAAACCGGTGGAGGGCTGGTGCAGCCAGGG GGCTCCCTGAGGCTTTCATGCGCCGCTAGCGGATTCTCCTTCTCCTC TTACGCCATGTCGTGGGTCCGCCAAGCCCCTGGAAAAGGCCTGGAA TGGGTGTCCGCGATTTCCGGGAGCGGAGGTTCGACCTATTACGCCG ACTCCGTGAAGGGCCGCTTTACCATCTCCCGGGATAACTCCAAGAA CACTCTGTACCTCCAAATGAACTCGCTGAGAGCCGAGGACACCGCC GTGTATTACTGCGCGAAGGCGCTGGTCGGCGCGACTGGGGCATTCG ACATCTGGGGACAGGGAACTCTTGTGACCGTGTCGAGCGGAGGCGG CGGCTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGGGGCGGTGGTTCCGAAATCGT GTTGACTCAGTCCCCGGGAACCCTGAGCTTGTCACCCGGGGAGCGG GCCACTCTCTCCTGTCGCGCCTCCCAATCGCTCTCATCCAATTTCCT GGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCGGGCCTGCTCATC TACGGCGCTTCAAACTGGGCAACGGGAACCCCTGATCGGTTCAGCG GAAGCGGATCGGGTACTGACTTTACCCTGACCATCACCAGACTGGA ACCGGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGTACTACGGCACCTCC CCCATGTACACATTCGGACAGGGTACCAAGGTCGAGATTAAG
BCMA_EBB-C1978-D4- aa VH	188	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKALVGATGAFDIWGQGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1978-D4- aa VL	209	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPGQAPGLLIY GASNWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQYYGTSPMY TFGQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-D4- aa 전체 CART	230	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGF SFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKALVGATGAFDIWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLA WYQQKPGQAPGLLIYGASNWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDF AVYYCQYYGTSPMYTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-D4- nt 전체 CART	251	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTGCTCGAAACCGGTGGAGGG CTGGTGCAGCCAGGGGGCTCCCTGAGGCTTTCATGCGCCGCTAGCG GATTCTCCTTCTCCTCTTACGCCATGTCGTGGGTCCGCCAAGCCCCT GGAAAAGGCCTGGAATGGGTGTCCGCGATTTCCGGGAGCGGAGGTT CGACCTATTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGCTTTACCATCTCCCG GGATAACTCCAAGAACACTCTGTACCTCCAAATGAACTCGCTGAGA GCCGAGGACACCGCCGTGTATTACTGCGCGAAGGCGCTGGTCGGCG CGACTGGGGCATTCGACATCTGGGGACAGGGAACTCTTGTGACCGT GTCGAGCGGAGGCGGCGGCTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGGGGCGG TGGTTCCGAAATCGTGTTGACTCAGTCCCCGGGAACCCTGAGCTTGT CACCCGGGGAGCGGGCCACTCTCTCCTGTCGCGCCTCCCAATCGCT CTCATCCAATTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCC CCGGGCCTGCTCATCTACGGCGCTTCAAACTGGGCAACGGGAACCC CTGATCGGTTCAGCGGAAGCGGATCGGGTACTGACTTTACCCTGAC CATCACCAGACTGGAACCGGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAG TACTACGGCACCTCCCCCATGTACACATTCGGACAGGGTACCAAGG TCGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGC

[0674]

		TCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTA GACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGC CTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCC TGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAG AAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGA CTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGA GGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGA TGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTC AATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGA GGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAA GCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAA GGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGAC ACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1980-A2		
BCMA_EBB-C1980-A2- aa ScFv 도메인	147	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CVLWFGEGFDPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPLS LPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNR ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGT KVDIK
BCMA_EBB-C1980-A2- nt ScFv 도메인	168	GAAGTGCAGCTGCTTGAGAGCGGTGGAGGTCTGGTGCAGCCCGGG GGATCACTGCGCCTGTCCTGTGCCGCGTCCGGTTTCACTTTCTCCTC GTACGCCATGTCGTGGGTCAGACAGGCACCGGGAAAGGGACTGGA ATGGGTGTCAGCCATTTCGGGTTCGGGGGGCAGCACCTACTACGCT GACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATTTCCCGCGACAACTCCAAGA ACACCTTGTACCTCCAAATGAACTCCCTGCGGGCCGAAGATACCGC CGTGTATTACTGCGTGCTGTGGTTCGGAGAGGGATTCGACCCGTGG GGACAAGGAACACTCGTGACTGTGTCATCCGGCGGAGGCGGCAGC GGTGGCGGCGGTTCCGGCGGCGGCGGATCTGACATCGTGTTGACCC AGTCCCCTCTGAGCCTGCCGGTCACTCCTGGCGAACCAGCCAGCAT CTCCTGCCGGTCGAGCCAGTCCCTCCTGCACTCCAATGGGTACAACT ACCTCGATTGGTATCTGCAAAAGCCGGGCCAGAGCCCCCAGCTGCT GATCTACCTTGGGTCAAACCGCGCTTCCGGGGTGCCTGATAGATTCT CCGGGTCCGGGAGCGGAACCGACTTTACCCTGAAAATCTCGAGGGT GGAGGCCGAGGACGTCGGAGTGTACTACTGCATGCAGGCGCTCCAG ACTCCCCTGACCTTCGGAGGAGGAACGAAGGTCGACATCAAGA
BCMA_EBB-C1980-A2- aa VH	189	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CVLWFGEGFDPWGQGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1980-A2- aa VL	210	DIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSP QLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQAL QTPLTFGGGTKVDIK
BCMA_EBB-C1980-A2- aa 전체 CART	231	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVLWFGEGFDPWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLD WYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQALQTPLTFGGGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR

[0675]

BCMA_EBB-C1980-A2- nt 전체 CART	252	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTGCTTGAGAGCGGTGGAGGT CTGGTGCAGCCCGGGGGATCACTGCGCCTGTCCTGTGCCGCGTCCG GTTTCACTTTCTCCTCGTACGCCATGTCGTGGGTCAGACAGGCACCG GGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCAGCCATTTCGGGTTCGGGGGGC AGCACCTACTACGCTGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATTTCCC GCGACAACTCCAAGAACACCTTGTACCTCCAAATGAACTCCCTGCG GGCCGAAGATACCGCCGTGTATTACTGCGTGCTGTGGTTCGGAGAG GGATTCGACCCGTGGGGACAAGGAACACTCGTGACTGTGTCATCCG GCGGAGGCGGCAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGCGGCGGCGGATCTG ACATCGTGTTGACCCAGTCCCCTCTGAGCCTGCCGGTCACTCCTGGC GAACCAGCCAGCATCTCCTGCCGGTCGAGCCAGTCCCTCCTGCACT CCAATGGGTACAACTACCTCGATTGGTATCTGCAAAAGCCGGGCCA GAGCCCCCAGCTGCTGATCTACCTTGGGTCAAACCGCGCTTCCGGG GTGCCTGATAGATTCTCCGGGTCCGGGAGCGGAACCGACTTTACCC TGAAAATCTCGAGGGTGGAGGCCGAGGACGTCGGAGTGTACTACTG CATGCAGGCGCTCCAGACTCCCCTGACCTTCGGAGGAGGAACGAAG GTCGACATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGG CTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGT AGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCG CCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAA GAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAG ACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGG AGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAG ATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACT CAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAG AGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCC CCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGA AGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAA AGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGA CACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1981-C3		
BCMA_EBB-C1981-C3- aa ScFv 도메인	148	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKVGYDSSGYYRDYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YGTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGNSPPKF TFGPGTKLEIK
BCMA_EBB-C1981-C3- nt ScFv 도메인	169	CAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAGCCCGGG GGCTCCCTGAGACTTTCCTGCGCGGCATCGGGTTTTACCTTCTCCTC CTATGCTATGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGAAAGGGACTGGAA TGGGTGTCCGCAATCAGCGGTAGCGGGGGCTCAACATACTACGCCG ACTCCGTCAAGGGTCGCTTCACTATTTCCCGGGACAACTCCAAGAA TACCCTGTACCTCCAAATGAACAGCCTCAGGGCCGAGGATACTGCC GTGTACTACTGCGCCAAAGTCGGATACGATAGCTCCGGTTACTACC GGGACTACTACGGAATGGACGTGTGGGGACAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCAAGCGGCGGAGGCGGTTCAGGAGGGGGAGGCTCCGGCG GTGGAGGGTCCGAAATCGTCCTGACTCAGTCGCCTGGCACTCTGTC

[0676]

		GTTGTCCCCGGGGGAGCGCGCTACCCTGTCGTGTCGGGCGTCGCAG TCCGTGTCGAGCTCCTACCTCGCGTGGTACCAGCAGAAGCCCGGAC AGGCCCCTAGACTTCTGATCTACGGCACTTCTTCACGCGCCACCGG GATCAGCGACAGGTTCAGCGGCTCCGGCTCCGGGACCGACTTCACC CTGACCATTAGCCGGCTGGAGCCTGAAGATTTCGCCGTGTATTACT GCCAACACTACGGAAACTCGCCGCCAAAGTTCACGTTCGGACCCGG AACCAAGCTGGAAATCAAG
BCMA_EBB-C1981-C3- aa VH	190	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKVGYDSSGYYRDYYGMDVWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1981-C3- aa VL	211	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YGTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGNSPPKF TFGPGTKLEIK
BCMA_EBB-C1981-C3- aa 전체 CART	232	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVGYDSSGYYRDYYGMDVWGQGT TVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCQHYGNSPPKFTFGPGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQ PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITL YCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF SRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA TKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1981-C3- nt 전체 CART	253	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGCGGAGGA CTGGTGCAGCCCGGGGGCTCCCTGAGACTTTCCTGCGCGGCATCGG GTTTTACCTTCTCCTCCTATGCTATGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCCG GGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCAATCAGCGGTAGCGGGGGC TCAACATACTACGCCGACTCCGTCAAGGGTCGCTTCACTATTTCCCG GGACAACTCCAAGAATACCCTGTACCTCCAAATGAACAGCCTCAGG GCCGAGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCCAAAGTCGGATACGATA GCTCCGGTTACTACCGGGACTACTACGGAATGGACGTGTGGGGACA GGGCACCACCGTGACCGTGTCAAGCGGCGGAGGCGGTTCAGGAGG GGGAGGCTCCGGCGGTGGAGGGTCCGAAATCGTCCTGACTCAGTCG CCTGGCACTCTGTCGTTGTCCCCGGGGGAGCGCGCTACCCTGTCGTG TCGGGCGTCGCAGTCCGTGTCGAGCTCCTACCTCGCGTGGTACCAG CAGAAGCCCGGACAGGCCCCTAGACTTCTGATCTACGGCACTTCTT CACGCGCCACCGGGATCAGCGACAGGTTCAGCGGCTCCGGCTCCGG GACCGACTTCACCCTGACCATTAGCCGGCTGGAGCCTGAAGATTTC GCCGTGTATTACTGCCAACACTACGGAAACTCGCCGCCAAAGTTCA CGTTCGGACCCGGAACCAAGCTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGC ACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGT CCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCA TACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTC TGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTT TACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAAC CCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTC ATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGT GAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCA GAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTAC

[0677]

		GACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTC CAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA GGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGA CTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGG CCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-G4		
BCMA_EBB-C1978-G4- aa ScFv 도메인	149	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKMGWSSGYLGAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLT QSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASG RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGGSPRLTFGGG TKVDIK
BCMA_EBB-C1978-G4- nt ScFv 도메인	170	GAAGTCCAACTGGTGGAGTCCGGGGGAGGGCTCGTGCAGCCCGGA GGCAGCCTTCGGCTGTCGTGCGCCGCCTCCGGGTTCACGTTCTCATC CTACGCGATGTCGTGGGTCAGACAGGCACCAGGAAAGGGACTGGA ATGGGTGTCCGCCATTAGCGGCTCCGGCGGTAGCACCTACTATGCC GACTCAGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCCGCGACAACAGCAAGA ACACCCTGTACCTCCAAATGAACTCTCTGCGGGCCGAGGATACCGC GGTGTACTATTGCGCCAAGATGGGTTGGTCCAGCGGATACTTGGGA GCCTTCGACATTTGGGGACAGGGCACTACTGTGACCGTGTCCTCCG GGGGTGGCGGATCGGGAGGCGGCGGCTCGGGTGGAGGGGGTTCCG AAATCGTGTTGACCCAGTCACCGGGAACCCTCTCGCTGTCCCCGGG AGAACGGGCTACACTGTCATGTAGAGCGTCCCAGTCCGTGGCTTCC TCGTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACAGGCACCCCGCC TGCTCATCTACGGAGCCAGCGGCCGGGCGACCGGCATCCCTGACCG CTTCTCCGGTTCCGGCTCGGGCACCGACTTTACTCTGACCATTAGCA GGCTTGAGCCCGAGGATTTTGCCGTGTACTACTGCCAACACTACGG GGGGAGCCCTCGCCTGACCTTCGGAGGCGGAACTAAGGTCGATATC AAAA
BCMA_EBB-C1978-G4- aa VH	191	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKMGWSSGYLGAFDIWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1978-G4- aa VL	212	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFLAWYQQKPGQAPRLLI YGASGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGGSPRL TFGGGTKVDIK
BCMA_EBB-C1978-G4- aa 전체 CART	233	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKMGWSSGYLGAFDIWGQGTTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSF LAWYQQKPGQAPRLLIYGASGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQHYGGSPRLTFGGGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCK RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-G4- nt 전체 CART	254	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCT CCACGCCGCTCGGCCCGAAGTCCAACTGGTGGAGTCCGGGGGAGG GCTCGTGCAGCCCGGAGGCAGCCTTCGGCTGTCGTGCGCCGCCTCC GGGTTCACGTTCTCATCCTACGCGATGTCGTGGGTCAGACAGGCAC CAGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATTAGCGGCTCCGGCG GTAGCACCTACTATGCCGACTCAGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTC CCGCGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTCCAAATGAACTCTCTG

[0678]

[0679]

		CGGGCCGAGGATACCGCGGTGTACTATTGCGCCAAGATGGGTTGGT CCAGCGGATACTTGGGAGCCTTCGACATTTGGGGACAGGGCACTAC TGTGACCGTGTCCTCCGGGGGTGGCGGATCGGGAGGCGGCGGCTCG GGTGGAGGGGGTTCCGAAATCGTGTTGACCCAGTCACCGGGAACCC TCTCGCTGTCCCCGGGAGAACGGGCTACACTGTCATGTAGAGCGTC CCAGTCCGTGGCTTCCTCGTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCG GGACAGGCACCCCGCCTGCTCATCTACGGAGCCAGCGGCCGGGCGA CCGGCATCCCTGACCGCTTCTCCGGTTCCGGCTCGGGCACCGACTTT ACTCTGACCATTAGCAGGCTTGAGCCCGAGGATTTTGCCGTGTACT ACTGCCAACACTACGGGGGGAGCCCTCGCCTGACCTTCGGAGGCGG AACTAAGGTCGATATCAAAACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCC ACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGA GGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTT GACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTG CGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCG GTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCC TGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCA GAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGC AGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTAC AACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGAC AAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAG AAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAA GATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAG AAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGC CACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCT CGG

표 7

Kabat 넘버링 체계에 따른 예시적인 중쇄 가변 도메인 CDR(Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)

후보	HCDR1	서열번호	HCDR2	서열번호	HCDR3	서열번호
139109	NHGMS	1118	GIVYSGSTYYAASVKG	1158	HGGESDV	1198
139103	NYAMS	1119	GISRSGENTYYADSVKG	1159	SPAHYYGGMDV	1199
139105	DYAMH	1120	GISWNSGSIGYADSVKG	1160	HSFLAY	1200
139111	NHGMS	1121	GIVYSGSTYYAASVKG	1161	HGGESDV	1201
139100	NFGIN	1122	WINPKNNNTNYAQKFQG	1162	GPYYYQSYMDV	1202
139101	SDAMT	1123	VISGSGGTTYYADSVKG	1163	LDSSGYYYARGPRY	1203
139102	NYGIT	1124	WISAYNGNTNYAQKFQG	1164	GPYYYYMDV	1204
139104	NHGMS	1125	GIVYSGSTYYAASVKG	1165	HGGESDV	1205
139106	NHGMS	1126	GIVYSGSTYYAASVKG	1166	HGGESDV	1206
139107	NHGMS	1127	GIVYSGSTYYAASVKG	1167	HGGESDV	1207
139108	DYYMS	1128	YISSSGSTIYYADSVKG	1168	ESGDGMDV	1208
139110	DYYMS	1129	YISSSGNTIYYADSVKG	1169	STMVREDY	1209
139112	NHGMS	1130	GIVYSGSTYYAASVKG	1170	HGGESDV	1210
139113	NHGMS	1131	GIVYSGSTYYAASVKG	1171	HGGESDV	1211
139114	NHGMS	1132	GIVYSGSTYYAASVKG	1172	HGGESDV	1212
149362	SSYYYWG	1133	SIYYSGSAYYNPSLKS	1173	HWQEWPDAFDI	1213
149363	TSGMCVS	1134	RIDWDEDKFYSTSLKT	1174	SGAGGTSATAFDI	1214
149364	SYSMN	1135	SISSSSSYIYYADSVKG	1175	TIAAVYAFDI	1215
149365	DYYMS	1136	YISSSGSTIYYADSVKG	1176	DLRGAFDI	1216
149366	SHYIH	1137	MINPSGGVTAYSQTLQG	1177	EGSGSGWYFDF	1217
149367	SGGYYWS	1138	YIYYSGSTYYNPSLKS	1178	AGIAARLRGAFDI	1218
149368	SYAIS	1139	GIIPIFGTANYAQKFQG	1179	RGGYQLLRWDVGLLRSAFDI	1219
149369	SNSAAWN	1140	RTYYRSKWYSFYAISLKS	1180	SSPEGLFLYWFDP	1220

[0680]

[0681]

BCMA_EBB-C1978-A4	SYAMS	1141	AISGSGGSTYYADSVKG	1181	VEGSGSLDY	1221
BCMA_EBB-C1978-G1	RYPMS	1142	GISDSGVSTYYADSAKG	1182	RAGSEASDI	1222
BCMA_EBB-C1979-C1	SYAMS	1143	AISGSGGSTYYADSVKG	1183	ATYKRELRYYYGMDV	1223
BCMA_EBB-C1978-C7	SYAMS	1144	AISGSGGSTYYADSVKG	1184	ATYKRELRYYYGMDV	1224
BCMA_EBB-C1978-D10	DYAMH	1145	GISWNSGSIGYADSVKG	1185	VGKAVPDV	1225
BCMA_EBB-C1979-C12	DYAMH	1146	SINWKGNSLAYGDSVKG	1186	HQGVAYYNYAMDV	1226
BCMA_EBB-C1980-G4	SYAMS	1147	AISGSGGSTYYADSVKG	1187	VVRDGMDV	1227
BCMA_EBB-C1980-D2	SYAMS	1148	AISGSGGSTYYADSVKG	1188	IPQTGTFDY	1228
BCMA_EBB-C1978-A10	SYAMS	1149	AISGSGGSTYYADSVKG	1189	ANYKRELRYYYGMDV	1229
BCMA_EBB-C1978-D4	SYAMS	1150	AISGSGGSTYYADSVKG	1190	ALVGATGAFDI	1230
BCMA_EBB-C1980-A2	SYAMS	1151	AISGSGGSTYYADSVKG	1191	WFGEGFDP	1231
BCMA_EBB-C1981-C3	SYAMS	1152	AISGSGGSTYYADSVKG	1192	VGYDSSGYYRDYYGMDV	1232
BCMA_EBB-C1978-G4	SYAMS	1153	AISGSGGSTYYADSVKG	1193	MGWSSGYLGAFDI	1233
A7D12.2	NFGMN	1154	WINTYTGESYFADDFKG	1194	GEIYYGYDGGFAY	1234
C11D5.3	DYSIN	1155	WINTETREPAYAYDFRG	1195	DYSYAMDY	1235
C12A3.2	HYSMN	1156	RINTESGVPIYADDFKG	1196	DYLYSLDF	1236
C13F12.1	HYSMN	1157	RINTETGEPLYADDFKG	1197	DYLYSCDY	1237

표 8

Kabat 넘버링 체계에 따른 예시적인 경쇄 가변 도메인 CDR(Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)

후보	LCDR1	서열번호	LCDR2	서열번호	LCDR3	서열번호
139109	RASQSISSYLN	1238	AASSLQS	1278	QQSYSTPYT	1318
139103	RASQSISSSFLA	1239	GASRRAT	1279	QQYHSSPSWT	1319
139105	RSSQSLLHSNGYNYLD	1240	LGSNRAS	1280	MQALQTPYT	1320
139111	KSSQSLLRNDGKTPLY	1241	EVSNRFS	1281	MQNIQFPS	1321
139100	RSSQSLLHSNGYNYLN	1242	LGSKRAS	1282	MQALQTPYT	1322
139101	RASQSISSYLN	1243	GASTLAS	1283	QQSYKRAS	1323
139102	RSSQSLLYSNGYNYVD	1244	LGSNRAS	1284	MQGRQFPYS	1324
139104	RASQSVSSNLA	1245	GASTRAS	1285	QQYGSSLT	1325
139106	RASQSVSSKLA	1246	GASIRAT	1286	QQYGSSSWT	1326
139107	RASQSVGSTNLA	1247	DASNRAT	1287	QQYGSSPPWT	1327
139108	RASQSISSYLN	1248	AASSLQS	1288	QQSYTLA	1328
139110	KSSESLVHNSGKTYLN	1249	EVSNRDS	1289	MQGTHWPGT	1329
139112	QASEDINKFLN	1250	DASTLQT	1290	QQYESLPLT	1330
139113	RASQSVGSNLA	1251	GASTRAT	1291	QQYNDWLPVT	1331
139114	RASQSIGSSSLA	1252	GASSRAS	1292	QQYAGSPPFT	1332
149362	KASQDIDDAMN	1253	SATSPVP	1293	LQHDNFPLT	1333
149363	RASQDIYNNLA	1254	AANKSQS	1294	QHYYRFPYS	1334
149364	RSSQSLLHSNGYNYLD	1255	LGSNRAS	1295	MQALQTPYT	1335
149365	GGNNIGTKSVH	1256	DDSVRPS	1296	QVWDSDSEHVV	1336
149366	SGDGLSKKYVS	1257	RDKERPS	1297	QAWDDTTVV	1337
149367	RASQGIRNWLA	1258	AASNLQS	1298	QKYNSAPFT	1338
149368	GGNNIGSKSVH	1259	GKNNRPS	1299	SSRDSSGDHLRV	1339
149369	QGDSLGNYYAT	1260	GTNNRPS	1300	NSRDSSGHHLL	1340
BCMA_EBB-C1978-A4	RASQSVSSAYLA	1261	GASTRAT	1301	QHYGSSFNGSSLFT	1341
BCMA_EBB-C1978-G1	RASQSVSNSLA	1262	DASSRAT	1302	QQFGTSSGLT	1342
BCMA_EBB-C1979-C1	RASQSVSSSFLA	1263	GASSRAT	1303	QQYHSSPSWT	1343
BCMA_EBB-C1978-C7	RASQSVSTTFLA	1264	GSSNRAT	1304	QQYHSSPSWT	1344
BCMA_EBB-C1978-D10	RASQSISSYLN	1265	AASSLQS	1305	QQSYSTPYS	1345
BCMA_EBB-C1979-C12	RATQSIGSSFLA	1266	GASQRAT	1306	QHYESSPSWT	1346

[0682]

BCMA_EBB-C1980-G4	RASQSVSSSYLA	1267	GASSRAT	1307	QQYGSPPRFT	1347
BCMA_EBB-C1980-D2	RASQSVSSSYLA	1268	GASSRAT	1308	QHYGSSPSWT	1348
BCMA_EBB-C1978-A10	RASQRVASNYLA	1269	GASSRAT	1309	QHYDSSPSWT	1349
BCMA_EBB-C1978-D4	RASQSLSSNFLA	1270	GASNWAT	1310	QYYGTSPMYT	1350
BCMA_EBB-C1980-A2	RSSQSLLHSNGYNYLD	1271	LGSNRAS	1311	MQALQTPLT	1351
BCMA_EBB-C1981-C3	RASQSVSSSYLA	1272	GTSSRAT	1312	QHYGNSPPKFT	1352
BCMA_EBB-C1978-G4	RASQSVASSFLA	1273	GASGRAT	1313	QHYGGSPRLT	1353
A7D12.2	RASQDVNTAVS	1274	SASYRYT	1314	QQHYSTPWT	1354
C11D5.3	RASESVSVIGAHLIH	1275	LASNLET	1315	LQSRIFPRT	1355
C12A3.2	RASESVTILGSHLIY	1276	LASNVQT	1316	LQSRTIPRT	1356
C13F12.1	RASESVTILGSHLIY	1277	LASNVQT	1317	LQSRTIPRT	1357

[0683]

[0684] **CD20 CAR 및 CD20 결합 서열**

[0685] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR 또는 CAR-발현 세포는 CD20 CAR-발현 세포(예를 들어, 인간 CD20에 결합하는 CAR 분자 발현하는 세포)이다. 일부 구현예에서, CD20 CAR-발현 세포는 본원에 참조로 포함되는 WO2016/164731 및 PCT/US2017/055627에 따른 항원 결합 도메인을 포함한다. 예시적인 CD20 결합 서열 또는 CD20 CAR 서열은 예를 들어, PCT/US2017/055627의 표 1 내지 5에 개시되어 있다. 일부 구현예에서, CD20 결합 서열 또는 CD20 CAR은 PCT/US2017/055627 또는 WO2016/164731에 개시된 CD20 CAR의 CDR, 가변 영역, scFv, 또는 전장 서열을 포함한다.

[0686] 일부 구현예에서, CAR 분자는 CD20에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다(CD20 CAR). 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 인간 CD20을 표적화한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 본원에 기재된 바와 같은 단일쇄 Fv 서열을 포함한다. 인간 CD20 CAR의 서열은 하기에 제공된다.

표 9

예시적인 CD20 CAR 구성체

서열번호	Ab 영역	서열
CD20-C3H2		
서열번호 2019 (Kabat)	HCDR1	NYNLH
서열번호 2020 (Kabat)	HCDR2	AIYPGNYDTSYNQKFKG
서열번호 2021 (Kabat)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
서열번호 2022 (Chothia)	HCDR1	GYTFTNY
서열번호 2023 (Chothia)	HCDR2	YPGNYD
서열번호 2021 (Chothia)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
서열번호 2024 (IMGT)	HCDR1	GYTFTNYN
서열번호 2025 (IMGT)	HCDR2	IYPGNYDT
서열번호 2026 (IMGT)	HCDR3	ARVDFGHSRYWYFDV
서열번호 2027 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR1	GYTFTNYNLH
서열번호 2020 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR2	AIYPGNYDTSYNQKFKG
서열번호 2021 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
서열번호 2028	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNLHWV RQAPGQGLEWMGAIYPGNYDTSYNQKFKGRVTMTAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVDFGHSRYWYFD VWGQGTTVTVSS
서열번호 2029	DNA VH	CAAGTCCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAG AAACCTGGAGCATCCGTGAAAGTGTCTTGCAAAGCCT CCGGCTACACCTTCACCAACTACAACCTCCATTGGGT CAGACAGGCCCCCGGACAAGGACTCGAATGGATGGG AGCGATCTACCCGGGAAACTACGACACCAGCTACAA CCAGAAGTTCAAGGGCCGCGTGACTATGACCGCCGA TAAGAGCACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCG CTGAGGTCCGAGGACACTGCGGTGTACTACTGCGCCC GCGTGGACTTCGGACACTCACGGTATTGGTACTTCGA CGTCTGGGGACAGGGCACTACCGTGACCGTGTCGAG C
서열번호 2030 (Kabat)	LCDR1	RATSSVSSMN
서열번호 2031 (Kabat)	LCDR2	ATSNLAS

[0687]

서열번호 2032 (Kabat)	LCDR3	QQWTFNPPT
서열번호 2033 (Chothia)	LCDR1	TSSVSS
서열번호 2034 (Chothia)	LCDR2	ATS
서열번호 2035 (Chothia)	LCDR3	WTFNPP
서열번호 2036 (IMGT)	LCDR1	SSVSS
서열번호 2034 (IMGT)	LCDR2	ATS
서열번호 2032 (IMGT)	LCDR3	QQWTFNPPT
서열번호 2030 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR1	RATSSVSSMN
서열번호 2031 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR2	ATSNLAS
서열번호 2032 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR3	QQWTFNPPT
서열번호 2037	VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRATSSVSSMNWYQQKP GKAPKPLIHATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQP EDFATYYCQQWTFNPPTFGQGTKLEIK
서열번호 2038	DNA VL	GATATCCAGCTGACTCAGTCCCCGTCATTCCTGTCCG CCTCCGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGG CCACTTCCTCCGTGTCAAGCATGAACTGGTATCAGCA GAAGCCCGGGAAGGCCCCAAAGCCGCTGATTCACGC GACGTCCAACCTGGCTTCCGGCGTGCCGAGCCGGTTC TCCGGCTCGGGGAGCGGGACTGAGTACACCCTGACT ATTTCCTCGCTTCAACCCGAGGACTTTGCTACCTACT ACTGCCAACAGTGGACCTTCAATCCTCCGACATTCGG ACAGGGTACCAAGTTGGAAATCAAG
서열번호 1010	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 2039	scFv (VH-링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNLHWV RQAPGQGLEWMGAIYPGNYDTSYNQKFKGRVTMTAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVDFGHSRYWYFD VWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLT QSPSFLSASVGDRVTITCRATSSVSSMNWYQQKPGKAP KPLIHATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFA TYYCQQWTFNPPTFGQGTKLEIK
서열번호 2040	DNA scFv (VH-링커-VL)	CAAGTCCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAG AAACCTGGAGCATCCGTGAAAGTGTCTTGCAAAGCCT CCGGCTACACCTTCACCAACTACAACCTCCATTGGGT CAGACAGGCCCCCGGACAAGGACTCGAATGGATGGG AGCGATCTACCCGGGAAACTACGACACCAGCTACAA CCAGAAGTTCAAGGGCCGCGTGACTATGACCGCCGA TAAGAGCACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCG CTGAGGTCCGAGGACACTGCGGTGTACTACTGCGCCC GCGTGGACTTCGGACACTCACGGTATTGGTACTTCGA

[0688]

[0689]

		CGTCTGGGGACAGGGCACTACCGTGACCGTGTCGAG CGGCGGAGGAGGTTCGGGAGGGGGCGGATCAGGGG GCGGCGGCAGCGGTGGAGGGGGCTCGGATATCCAGC TGACTCAGTCCCCGTCATTCCTGTCCGCCTCCGTGGG AGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCACTTCCTCC GTGTCAAGCATGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGG AAGGCCCCAAAGCCGCTGATTCACGCGACGTCCAAC CTGGCTTCCGGCGTGCCGAGCCGGTTCTCCGGCTCGG GGAGCGGGACTGAGTACACCCTGACTATTTCCTCGCT TCAACCCGAGGACTTTGCTACCTACTACTGCCAACAG TGGACCTTCAATCCTCCGACATTCGGACAGGGTACCA AGTTGGAAATCAAG
서열번호 2041	전체 CAR 아미노산 서열	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFTNYNLHWVRQAPGQGLEWMGAIYP GNYDTSYNQKFKGRVTMTADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARVDFGHSRYWYFDVWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC RATSSVSSMNWYQQKPGKAPKPLIHATSNLASGVPSRF SGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQWTFNPPTFGQG TKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELR VKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPP R
서열번호 2042	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGG CTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTCCAACT CGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAGAAACCTGGAGC ATCCGTGAAAGTGTCTTGCAAAGCCTCCGGCTACACC TTCACCAACTACAACCTCCATTGGGTCAGACAGGCCC CCGGACAAGGACTCGAATGGATGGGAGCGATCTACC CGGGAAACTACGACACCAGCTACAACCAGAAGTTCA AGGGCCGCGTGACTATGACCGCCGATAAGAGCACCT CCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCGCTGAGGTCCGA GGACACTGCGGTGTACTACTGCGCCCGCGTGGACTTC GGACACTCACGGTATTGGTACTTCGACGTCTGGGGAC AGGGCACTACCGTGACCGTGTCGAGCGGCGGAGGAG GTTCGGGAGGGGGCGGATCAGGGGGCGGCGGCAGCG GTGGAGGGGGCTCGGATATCCAGCTGACTCAGTCCCC GTCATTCCTGTCCGCCTCCGTGGGAGACAGAGTGACC ATCACCTGTCGGGCCACTTCCTCCGTGTCAAGCATGA ACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAGGCCCCAAAGC CGCTGATTCACGCGACGTCCAACCTGGCTTCCGGCGT GCCGAGCCGGTTCTCCGGCTCGGGGAGCGGGACTGA GTACACCCTGACTATTTCCTCGCTTCAACCCGAGGAC TTTGCTACCTACTACTGCCAACAGTGGACCTTCAATC CTCCGACATTCGGACAGGGTACCAAGTTGGAAATCA AGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGG CTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCG GAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCAT ACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTT GGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCT TTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGG AAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGA

		GGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTT CATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCG AACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTC CAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACG AACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGC TGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGC GGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTG TACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGA GGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGC ACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGC AGGCCCTGCCGCCTCGG
CD20-C5H1		
서열번호 2043 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
서열번호 2044 (Kabat)	HCDR2	AIYPGNGDTSYNPKFKG
서열번호 2045 (Kabat)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
서열번호 2046 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
서열번호 2047 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
서열번호 2045 (Chothia)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
서열번호 2048 (IMGT)	HCDR1	GYTFTSYN
서열번호 2049 (IMGT)	HCDR2	IYPGNGDT
서열번호 2050 (IMGT)	HCDR3	ARSYFYGSSSWYFDV
서열번호 2051 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR1	GYTFTSYNMH
서열번호 2044 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR2	AIYPGNGDTSYNPKFKG
서열번호 2045 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
서열번호 2052	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHW VRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGRVTMTA DKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYFYGSSSWYFD VWGQGTTVTVSS
서열번호 2053	DNA VH	CAAGTGCAGCTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAG AAACCCGGTGCTTCAGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCT CCGGTTACACCTTCACCTCCTACAACATGCACTGGGT CCGCCAAGCCCCGGGCCAGGGACTCGAATGGATGGG AGCCATCTACCCTGGCAACGGGGACACCTCATACAA CCCTAAGTTCAAGGGCAGAGTGACCATGACTGCGGA CAAGTCCACTAGAACAGCGTACATGGAGCTGAGCAG CCTGCGGTCCGAGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCC

[0690]

		CGCTCCTACTTCTACGGAAGCTCGTCGTGGTACTTCG ATGTCTGGGGACAGGGCACCACTGTGACTGTGTCCTC C
서열번호 2054 (Kabat)	LCDR1	RASSSVSSMH
서열번호 2031 (Kabat)	LCDR2	ATSNLAS
서열번호 2055 (Kabat)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2056 (Chothia)	LCDR1	SSSVSS
서열번호 2034 (Chothia)	LCDR2	ATS
서열번호 2057 (Chothia)	LCDR3	WIFNPP
서열번호 2036 (IMGT)	LCDR1	SSVSS
서열번호 2034 (IMGT)	LCDR2	ATS
서열번호 2055 (IMGT)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2054 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR1	RASSSVSSMH
서열번호 2031 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR2	ATSNLAS
서열번호 2055 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2058	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSSMHWYQQKP GQAPRPLIFATSNLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPE DAAVYYCQQWIFNPPTFGGGTKVEIK
서열번호 2059	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCT TGTCCCCCGGGGAAAGGGCAACGCTGTCATGCCGCG CCTCGTCATCCGTGTCCTCCATGCATTGGTACCAGCA GAAGCCGGGACAGGCCCCTCGGCCGCTGATCTTCGCC ACCTCCAATCTCGCTTCCGGCATTCCGGCCCGGTTCT CGGGAAGCGGGTCGGGGACCGACTATACCCTGACCA TCTCTAGCCTTGAACCTGAGGACGCCGCGGTGTACTA TTGTCAACAGTGGATCTTTAACCCCCCAACCTTCGGT GGAGGCACCAAAGTGGAGATTAAG
서열번호 1010	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 2060	scFv (VH-링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHW VRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGRVTMTA DKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYFYGSSSWYFD VWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLT QSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSSMHWYQQKPGQAP RPLIFATSNLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDAAV YYCQQWIFNPPTFGGGTKVEIK

[0691]

[0692]

서열번호 2061	DNA scFv (VH-링커-VL)	CAAGTGCAGCTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAG AAACCCGGTGCTTCAGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCT CCGGTTACACCTTCACCTCCTACAACATGCACTGGGT CCGCCAAGCCCCGGGCCAGGGACTCGAATGGATGGG AGCCATCTACCCTGGCAACGGGGACACCTCATACAA CCCTAAGTTCAAGGGCAGAGTGACCATGACTGCGGA CAAGTCCACTAGAACAGCGTACATGGAGCTGAGCAG CCTGCGGTCCGAGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCC CGCTCCTACTTCTACGGAAGCTCGTCGTGGTACTTCG ATGTCTGGGGACAGGGCACCACTGTGACTGTGTCCTC CGGTGGCGGAGGCTCGGGCGGAGGCGGAAGCGGCGG CGGGGGATCGGGAGGAGGAGGGTCCGAAATTGTGCT GACTCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCTTGTCCCCCGGG GAAAGGGCAACGCTGTCATGCCGCGCCTCGTCATCCG TGTCCTCCATGCATTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACA GGCCCCTCGGCCGCTGATCTTCGCCACCTCCAATCTC GCTTCCGGCATTCCGGCCCGGTTCTCGGGAAGCGGGT CGGGGACCGACTATACCCTGACCATCTCTAGCCTTGA ACCTGAGGACGCCGCGGTGTACTATTGTCAACAGTGG ATCTTTAACCCCCCAACCTTCGGTGGAGGCACCAAAG TGGAGATTAAG
서열번호 2062	전체 CAR 아미노산 서열	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYP GNGDTSYNPKFKGRVTMTADKSTRTAYMELSSLRSEDT AVYYCARSYFYGSSSWYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA SSSVSSMHWYQQKPGQAPRPLIFATSNLASGIPARFSGS GSGTDYTLTISSLEPEDAAVYYCQQWIFNPPTFGGGTKV EIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 2063	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGG CTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCT CGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAGAAACCCGGTGC TTCAGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGTTACACC TTCACCTCCTACAACATGCACTGGGTCCGCCAAGCCC CGGGCCAGGGACTCGAATGGATGGGAGCCATCTACC CTGGCAACGGGGACACCTCATACAACCCTAAGTTCA AGGGCAGAGTGACCATGACTGCGGACAAGTCCACTA GAACAGCGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGCGGTCCG AGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCCCGCTCCTACTT CTACGGAAGCTCGTCGTGGTACTTCGATGTCTGGGGA CAGGGCACCACTGTGACTGTGTCCTCCGGTGGCGGAG GCTCGGGCGGAGGCGGAAGCGGCGGCGGGGGATCGG GAGGAGGAGGGTCCGAAATTGTGCTGACTCAGAGCC CCGCCACCCTGAGCTTGTCCCCCGGGGAAAGGGCAA CGCTGTCATGCCGCGCCTCGTCATCCGTGTCCTCCAT GCATTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACAGGCCCCTCG GCCGCTGATCTTCGCCACCTCCAATCTCGCTTCCGGC ATTCCGGCCCGGTTCTCGGGAAGCGGGTCGGGGACC GACTATACCCTGACCATCTCTAGCCTTGAACCTGAGG ACGCCGCGGTGTACTATTGTCAACAGTGGATCTTTAA

		CCCCCCAACCTTCGGTGGAGGCACCAAAGTGGAGAT TAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCC GGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGT CCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTG CATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACA TTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCT GCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGT CGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCA TGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCT GTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCT GCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATG CTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACA ACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACG TGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGG GCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCC TGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAG CCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAA GAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCA GCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACAT GCAGGCCCTGCCGCCTCGG
CD20-C2H1		
서열번호 2064 (Kabat)	HCDR1	NYWMH
서열번호 2065 (Kabat)	HCDR2	FITPTTGYPEYNQKFKD
서열번호 2066 (Kabat)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY
서열번호 2022 (Chothia)	HCDR1	GYTFTNY
서열번호 2067 (Chothia)	HCDR2	TPTTGY
서열번호 2066 (Chothia)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY
서열번호 2068 (IMGT)	HCDR1	GYTFTNYW
서열번호 2069 (IMGT)	HCDR2	ITPTTGYP
서열번호 2070 (IMGT)	HCDR3	ARRKVGKGVYYALDY
서열번호 2071 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR1	GYTFTNYWMH
서열번호 2065 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR2	FITPTTGYPEYNQKFKD
서열번호 2066 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY
서열번호 2072	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHW VRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVTMTAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALD YWGQGTTVTVSS

[0693]

서열번호 2073	DNA VH	CAAGTGCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAG AAACCAGGCGCATCCGTGAAAGTCTCCTGCAAAGCC TCCGGCTACACATTCACTAACTATTGGATGCATTGGG TGCGCCAGGCCCCGGGACAGGGGCTGGAGTGGATGG GGTTCATTACCCCTACCACCGGCTACCCTGAGTACAA CCAGAAGTTCAAGGATAGGGTCACCATGACCGCTGA CAAGTCCACCTCCACCGCGTACATGGAACTGTCATCG CTCCGGTCCGAGGATACCGCGGTGTACTACTGCGCCC GGAGAAAAGTCGGAAAGGGAGTGTATTACGCCTTGG ACTACTGGGGACAGGGGACTACCGTGACCGTGTCGA GC
서열번호 2074 (Kabat)	LCDR1	RASGNIHNYLA
서열번호 2075 (Kabat)	LCDR2	NTKTLAD
서열번호 2076 (Kabat)	LCDR3	QHFWSSPWT
서열번호 2077 (Chothia)	LCDR1	SGNIHNY
서열번호 2078 (Chothia)	LCDR2	NTK
서열번호 2079 (Chothia)	LCDR3	FWSSPW
서열번호 2080 (IMGT)	LCDR1	GNIHNY
서열번호 2078 (IMGT)	LCDR2	NTK
서열번호 2076 (IMGT)	LCDR3	QHFWSSPWT
서열번호 2074 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR1	RASGNIHNYLA
서열번호 2075 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR2	NTKTLAD
서열번호 2076 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR3	QHFWSSPWT
서열번호 2081	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLAWYQQ KPGKVPKLLIYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDVATYYCQHFWSSPWTFGGGTKVEIK
서열번호 2082	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCGTCAAGCCTTAGCG CCTCCGTGGGCGACCGCGTGACCATTACTTGTCGGGC GTCGGGAAACATCCACAACTACCTCGCCTGGTACCAG CAGAAGCCGGGAAAGGTCCCCAAGCTGCTGATCTAC AATACCAAGACTCTGGCCGACGGAGTGCCTTCCCGCT TTTCCGGTTCGGGAAGCGGGACTGACTACACCCTGAC TATCTCCTCGCTGCAACCCGAAGATGTGGCTACGTAC TACTGCCAGCACTTCTGGTCCTCTCCCTGGACCTTCG GCGGTGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
서열번호 1010	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

[0694]

[0695]

서열번호 2083	scFv (VH-링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHW VRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVTMTAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALD YWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLAWYQQKPGKV PKLLIYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDV ATYYCQHFWSSPWTFGGGTKVEIK
서열번호 2084	DNA scFv (VH-링커-VL)	CAAGTGCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAG AAACCAGGCGCATCCGTGAAAGTCTCCTGCAAAGCC TCCGGCTACACATTCACTAACTATTGGATGCATTGGG TGCGCCAGGCCCCGGGACAGGGGCTGGAGTGGATGG GGTTCATTACCCCTACCACCGGCTACCCTGAGTACAA CCAGAAGTTCAAGGATAGGGTCACCATGACCGCTGA CAAGTCCACCTCCACCGCGTACATGGAACTGTCATCG CTCCGGTCCGAGGATACCGCGGTGTACTACTGCGCCC GGAGAAAAGTCGGAAAGGGAGTGTATTACGCCTTGG ACTACTGGGGACAGGGGACTACCGTGACCGTGTCGA GCGGTGGAGGCGGCTCCGGCGGAGGAGGAAGCGGG GGAGGCGGTTCAGGGGGCGGAGGAAGCGACATCCAG ATGACCCAGTCCCCGTCAAGCCTTAGCGCCTCCGTGG GCGACCGCGTGACCATTACTTGTCGGGCGTCGGGAA ACATCCACAACTACCTCGCCTGGTACCAGCAGAAGCC GGGAAAGGTCCCCAAGCTGCTGATCTACAATACCAA GACTCTGGCCGACGGAGTGCCTTCCCGCTTTTCCGGT TCGGGAAGCGGGACTGACTACACCCTGACTATCTCCT CGCTGCAACCCGAAGATGTGGCTACGTACTACTGCCA GCACTTCTGGTCCTCTCCCTGGACCTTCGGCGGTGGC ACTAAGGTCGAGATTAAG
서열번호 2085	전체 CAR 아미노산 서열	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGFITP TTGYPEYNQKFKDRVTMTADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARRKVGKGVYYALDYWGQGTTVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASGNIHNYLAWYQQKPGKVPKLLIYNTKTLADGVPSR FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQHFWSSPWTFGG GTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGG AVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
서열번호 2086	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGG CTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACT CGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAGAAACCAGGCGC ATCCGTGAAAGTCTCCTGCAAAGCCTCCGGCTACACA TTCACTAACTATTGGATGCATTGGGTGCGCCAGGCCC CGGGACAGGGGCTGGAGTGGATGGGGTTCATTACCC CTACCACCGGCTACCCTGAGTACAACCAGAAGTTCAA GGATAGGGTCACCATGACCGCTGACAAGTCCACCTCC ACCGCGTACATGGAACTGTCATCGCTCCGGTCCGAGG ATACCGCGGTGTACTACTGCGCCCGGAGAAAAGTCG GAAAGGGAGTGTATTACGCCTTGGACTACTGGGGAC AGGGGACTACCGTGACCGTGTCGAGCGGTGGAGGCG

[0696]

		GCTCCGGCGGAGGAGGAAGCGGGGGAGGCGGTTCAG GGGGCGGAGGAAGCGACATCCAGATGACCCAGTCCC CGTCAAGCCTTAGCGCCTCCGTGGGCGACCGCGTGAC CATTACTTGTCGGGCGTCGGGAAACATCCACAACTAC CTCGCCTGGTACCAGCAGAAGCCGGGAAAGGTCCCC AAGCTGCTGATCTACAATACCAAGACTCTGGCCGACG GAGTGCCTTCCCGCTTTTCCGGTTCGGGAAGCGGGAC TGACTACACCCTGACTATCTCCTCGCTGCAACCCGAA GATGTGGCTACGTACTACTGCCAGCACTTCTGGTCCT CTCCCTGGACCTTCGGCGGTGGCACTAAGGTCGAGAT TAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCC GGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGT CCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTG CATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACA TTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCT GCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGT CGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCA TGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCT GTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCT GCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATG CTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACA ACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACG TGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGG GCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCC TGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAG CCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAA GAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCA GCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACAT GCAGGCCCTGCCGCCTCGG
CD20-C2H2		
서열번호 2064 (Kabat)	HCDR1	NYWMH
서열번호 2065 (Kabat)	HCDR2	FITPTTGYPEYNQKFKD
서열번호 2066 (Kabat)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY
서열번호 2022 (Chothia)	HCDR1	GYTFTNY
서열번호 2067 (Chothia)	HCDR2	TPTTGY
서열번호 2066 (Chothia)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY
서열번호 2068 (IMGT)	HCDR1	GYTFTNYW
서열번호 2069 (IMGT)	HCDR2	ITPTTGYP
서열번호 2070 (IMGT)	HCDR3	ARRKVGKGVYYALDY
서열번호 2071 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR1	GYTFTNYWMH

서열번호 2065 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR2	FITPTTGYPEYNQKFKD
서열번호 2066 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY
서열번호 2087	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHW VRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALDY WGQGTTVTVSS
서열번호 2088	DNA VH	CAAGTCCAACTCGTCCAATCAGGAGCAGAAGTCAAG AAGCCCGGAAGCTCTGTCAAAGTGTCCTGCAAGGCCT CCGGTTACACCTTCACCAACTATTGGATGCACTGGGT CAGACAGGCCCCGGGACAGGGCTTGGAATGGATGGG TTTCATCACTCCAACCACCGGTTACCCGGAGTACAAC CAGAAGTTTAAGGACCGCGTGACCATTACTGCCGAC AAGTCCACGAGCACCGCTTACATGGAACTTAGCAGC CTGCGGTCCGAGGACACTGCCGTGTATTACTGCGCGC GGAGGAAGGTCGGAAAGGGAGTGTACTACGCACTGG ACTACTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACTGTGTCCTC C
서열번호 2074 (Kabat)	LCDR1	RASGNIHNYLA
서열번호 2075 (Kabat)	LCDR2	NTKTLAD
서열번호 2076 (Kabat)	LCDR3	QHFWSSPWT
서열번호 2077 (Chothia)	LCDR1	SGNIHNY
서열번호 2078 (Chothia)	LCDR2	NTK
서열번호 2079 (Chothia)	LCDR3	FWSSPW
서열번호 2080 (IMGT)	LCDR1	GNIHNY
서열번호 2078 (IMGT)	LCDR2	NTK
서열번호 2076 (IMGT)	LCDR3	QHFWSSPWT
서열번호 2074 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR1	RASGNIHNYLA
서열번호 2075 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR2	NTKTLAD
서열번호 2076 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR3	QHFWSSPWT
서열번호 2081	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLAWYQQ KPGKVPKLLIYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDVATYYCQHFWSSPWTFGGGTKVEIK

[0697]

서열번호 2089	DNA VL	GATATTCAGATGACCCAGTCCCCTTCATCCCTGAGCG CCTCAGTGGGCGATAGAGTGACCATCACTTGTCGCGC CTCGGGCAATATCCACAACTACCTCGCCTGGTACCAG CAGAAGCCGGGAAAAGTGCCTAAGCTGCTGATCTAC AACACTAAGACCCTGGCGGATGGAGTGCCCAGCCGG TTCTCCGGCTCCGGCAGCGGCACAGACTACACCCTCA CCATCTCCTCGCTGCAACCAGAGGACGTGGCTACCTA CTACTGCCAGCATTTCTGGTCGTCCCCCTGGACTTTCG GAGGGGGGACCAAAGTGGAGATTAAG
서열번호 1010	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 2090	scFv (VH-링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHW VRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALDY WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLAWYQQKPGKVP KLLIYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVA TYYCQHFWSSPWTFGGGTKVEIK
서열번호 2091	DNA scFv (VH-링커-VL)	CAAGTCCAACTCGTCCAATCAGGAGCAGAAGTCAAG AAGCCCGGAAGCTCTGTCAAAGTGTCCTGCAAGGCCT CCGGTTACACCTTCACCAACTATTGGATGCACTGGGT CAGACAGGCCCCGGGACAGGGCTTGGAATGGATGGG TTTCATCACTCCAACCACCGGTTACCCGGAGTACAAC CAGAAGTTTAAGGACCGCGTGACCATTACTGCCGAC AAGTCCACGAGCACCGCTTACATGGAACTTAGCAGC CTGCGGTCCGAGGACACTGCCGTGTATTACTGCGCGC GGAGGAAGGTCGGAAAGGGAGTGTACTACGCACTGG ACTACTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACTGTGTCCTC CGGTGGCGGAGGGTCGGGAGGGGGGGGCTCGGGAG GAGGAGGGTCCGGGGGCGGTGGCTCAGATATTCAGA TGACCCAGTCCCCTTCATCCCTGAGCGCCTCAGTGGG CGATAGAGTGACCATCACTTGTCGCGCCTCGGGCAAT ATCCACAACTACCTCGCCTGGTACCAGCAGAAGCCG GGAAAAGTGCCTAAGCTGCTGATCTACAACACTAAG ACCCTGGCGGATGGAGTGCCCAGCCGGTTCTCCGGCT CCGGCAGCGGCACAGACTACACCCTCACCATCTCCTC GCTGCAACCAGAGGACGTGGCTACCTACTACTGCCA GCATTTCTGGTCGTCCCCCTGGACTTTCGGAGGGGGG ACCAAAGTGGAGATTAAG
서열번호 2092	전체 CAR 아미노산 서열	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGSS VKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGFITP TTGYPEYNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRKVGKGVYYALDYWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASGNIHNYLAWYQQKPGKVPKLLIYNTKTLADGVPSRF SGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQHFWSSPWTFGG GTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGG AVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
서열번호 2093	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGG CTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTCCAACT

[0698]

		CGTCCAATCAGGAGCAGAAGTCAAGAAGCCCGGAAG CTCTGTCAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGTTACACC TTCACCAACTATTGGATGCACTGGGTCAGACAGGCCC CGGGACAGGGCTTGGAATGGATGGGTTTCATCACTCC AACCACCGGTTACCCGGAGTACAACCAGAAGTTTAA GGACCGCGTGACCATTACTGCCGACAAGTCCACGAG CACCGCTTACATGGAACTTAGCAGCCTGCGGTCCGAG GACACTGCCGTGTATTACTGCGCGCGGAGGAAGGTC GGAAAGGGAGTGTACTACGCACTGGACTACTGGGGC CAGGGAACCACCGTGACTGTGTCCTCCGGTGGCGGA GGGTCGGGAGGGGGGGGCTCGGGAGGAGGAGGGTC CGGGGGCGGTGGCTCAGATATTCAGATGACCCAGTC CCCTTCATCCCTGAGCGCCTCAGTGGGCGATAGAGTG ACCATCACTTGTCGCGCCTCGGGCAATATCCACAACT ACCTCGCCTGGTACCAGCAGAAGCCGGGAAAAGTGC CTAAGCTGCTGATCTACAACACTAAGACCCTGGCGGA TGGAGTGCCCAGCCGGTTCTCCGGCTCCGGCAGCGGC ACAGACTACACCCTCACCATCTCCTCGCTGCAACCAG AGGACGTGGCTACCTACTACTGCCAGCATTTCTGGTC GTCCCCCTGGACTTTCGGAGGGGGGACCAAAGTGGA GATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCAC CCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCC GTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCT ACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCT GCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGC GGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCT TCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACG GCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCG GCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAG ATGCTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCT ACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACG ACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAA TGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGG GCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAG AAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCA GAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGAC TCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCA CATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
CD20-C2H3		
서열번호 2064 (Kabat)	HCDR1	NYWMH
서열번호 2065 (Kabat)	HCDR2	FITPTTGYPEYNQKFKD
서열번호 2066 (Kabat)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY
서열번호 2022 (Chothia)	HCDR1	GYTFTNY
서열번호 2067 (Chothia)	HCDR2	TPTTGY
서열번호 2066 (Chothia)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY

[0699]

[0700]

서열번호 2068 (IMGT)	HCDR1	GYTFTNYW
서열번호 2069 (IMGT)	HCDR2	ITPTTGYP
서열번호 2070 (IMGT)	HCDR3	ARRKVGKGVYYALDY
서열번호 2071 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR1	GYTFTNYWMH
서열번호 2065 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR2	FITPTTGYPEYNQKFKD
서열번호 2066 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY
서열번호 2072	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHW VRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVTMTAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALD YWGQGTTVTVSS
서열번호 2094	DNA VH	CAAGTCCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAG AAACCCGGAGCTTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCCT CCGGTTACACCTTTACGAACTACTGGATGCATTGGGT GCGCCAGGCCCCGGGACAGGGGCTGGAATGGATGGG CTTCATTACCCCCACCACCGGATACCCCGAGTACAAT CAGAAGTTCAAGGACCGGGTCACCATGACCGCCGAC AAGTCAACCTCTACTGCTTACATGGAGCTGTCCAGCC TGCGGTCGGAAGATACCGCCGTGTATTACTGCGCGAG AAGGAAAGTCGGAAAGGGAGTGTACTATGCCCTGGA CTACTGGGGACAGGGGACCACTGTGACTGTGTCAAG C
서열번호 2074 (Kabat)	LCDR1	RASGNIHNYLA
서열번호 2075 (Kabat)	LCDR2	NTKTLAD
서열번호 2076 (Kabat)	LCDR3	QHFWSSPWT
서열번호 2077 (Chothia)	LCDR1	SGNIHNY
서열번호 2078 (Chothia)	LCDR2	NTK
서열번호 2079 (Chothia)	LCDR3	FWSSPW
서열번호 2080 (IMGT)	LCDR1	GNIHNY
서열번호 2078 (IMGT)	LCDR2	NTK
서열번호 2076 (IMGT)	LCDR3	QHFWSSPWT
서열번호 2074 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR1	RASGNIHNYLA

서열번호 2075 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR2	NTKTLAD
서열번호 2076 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR3	QHFWSSPWT
서열번호 2095	VL	AIRMTQSPFSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLAWYQQ KPAKAPKLFIYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFATYYCQHFWSSPWTFGGGTKVEIK
서열번호 2096	DNA VL	GCGATCCGCATGACCCAGAGCCCGTTCTCCCTGTCCG CGTCCGTGGGGGACCGCGTGACTATCACGTGTCGGGC CTCCGGGAACATCCACAACTACCTCGCATGGTACCAG CAGAAGCCGGCCAAGGCCCCTAAGTTGTTCATCTACA ACACCAAGACTCTTGCCGACGGAGTGCCGTCCCGGTT TAGCGGAAGCGGTTCCGGCACCGACTACACCCTGACT ATCTCGAGCCTGCAACCAGAAGATTTCGCCACTTACT ACTGCCAGCACTTCTGGTCGTCCCCTTGGACATTCGG CGGCGGCACCAAGGTCGAGATTAAG
서열번호 1010	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 2097	scFv (VH-링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHW VRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVTMTAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALD YWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAIRMT QSPFSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLAWYQQKPAKA PKLFIYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF ATYYCQHFWSSPWTFGGGTKVEIK
서열번호 2098	DNA scFv (VH-링커-VL)	CAAGTCCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAG AAACCCGGAGCTTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCCT CCGGTTACACCTTTACGAACTACTGGATGCATTGGGT GCGCCAGGCCCCGGGACAGGGGCTGGAATGGATGGG CTTCATTACCCCCACCACCGGATACCCCGAGTACAAT CAGAAGTTCAAGGACCGGGTCACCATGACCGCCGAC AAGTCAACCTCTACTGCTTACATGGAGCTGTCCAGCC TGCGGTCGGAAGATACCGCCGTGTATTACTGCGCGAG AAGGAAAGTCGGAAAGGGAGTGTACTATGCCCTGGA CTACTGGGGACAGGGGACCACTGTGACTGTGTCAAG CGGAGGCGGAGGCTCGGGGGGCGGAGGTTCGGGCGG AGGAGGATCAGGGGGCGGCGGTTCCGCGATCCGCAT GACCCAGAGCCCGTTCTCCCTGTCCGCGTCCGTGGGG GACCGCGTGACTATCACGTGTCGGGCCTCCGGGAAC ATCCACAACTACCTCGCATGGTACCAGCAGAAGCCG GCCAAGGCCCCTAAGTTGTTCATCTACAACACCAAGA CTCTTGCCGACGGAGTGCCGTCCCGGTTTAGCGGAAG CGGTTCCGGCACCGACTACACCCTGACTATCTCGAGC CTGCAACCAGAAGATTTCGCCACTTACTACTGCCAGC ACTTCTGGTCGTCCCCTTGGACATTCGGCGGCGGCAC CAAGGTCGAGATTAAG
서열번호 2099	전체 CAR 아미노산 서열	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGFITP TTGYPEYNQKFKDRVTMTADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARRKVGKGVYYALDYWGQGTTVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSAIRMTQSPFSLSASVGDRVTITC RASGNIHNYLAWYQQKPAKAPKLFIYNTKTLADGVPSR

[0701]

[0702]

		FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQHFWSSPWTFGG GTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGG AVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
서열번호 2100	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGG CTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTCCAACT CGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAGAAACCCGGAGC TTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCCTCCGGTTACACC TTTACGAACTACTGGATGCATTGGGTGCGCCAGGCCC CGGGACAGGGGCTGGAATGGATGGGCTTCATTACCC CCACCACCGGATACCCCGAGTACAATCAGAAGTTCA AGGACCGGGTCACCATGACCGCCGACAAGTCAACCT CTACTGCTTACATGGAGCTGTCCAGCCTGCGGTCGGA AGATACCGCCGTGTATTACTGCGCGAGAAGGAAAGT CGGAAAGGGAGTGTACTATGCCCTGGACTACTGGGG ACAGGGGACCACTGTGACTGTGTCAAGCGGAGGCGG AGGCTCGGGGGGCGGAGGTTCGGGCGGAGGAGGATC AGGGGGCGGCGGTTCCGCGATCCGCATGACCCAGAG CCCGTTCTCCCTGTCCGCGTCCGTGGGGGACCGCGTG ACTATCACGTGTCGGGCCTCCGGGAACATCCACAACT ACCTCGCATGGTACCAGCAGAAGCCGGCCAAGGCCC CTAAGTTGTTCATCTACAACACCAAGACTCTTGCCGA CGGAGTGCCGTCCCGGTTTAGCGGAAGCGGTTCCGGC ACCGACTACACCCTGACTATCTCGAGCCTGCAACCAG AAGATTTCGCCACTTACTACTGCCAGCACTTCTGGTC GTCCCCTTGGACATTCGGCGGCGGCACCAAGGTCGA GATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCAC CCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCC GTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCT ACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCT GCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGC GGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCT TCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACG GCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCG GCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAG ATGCTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCT ACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACG ACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAA TGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGG GCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAG AAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCA GAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGAC TCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCA CATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
CD20-C2H4		
서열번호 2064 (Kabat)	HCDR1	NYWMH
서열번호 2065 (Kabat)	HCDR2	FITPTTGYPEYNQKFKD

[0703]

서열번호 2066 (Kabat)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY
서열번호 2022 (Chothia)	HCDR1	GYTFTNY
서열번호 2067 (Chothia)	HCDR2	TPTTGY
서열번호 2066 (Chothia)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY
서열번호 2068 (IMGT)	HCDR1	GYTFTNYW
서열번호 2069 (IMGT)	HCDR2	ITPTTGYP
서열번호 2070 (IMGT)	HCDR3	ARRKVGKGVYYALDY
서열번호 2071 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR1	GYTFTNYWMH
서열번호 2065 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR2	FITPTTGYPEYNQKFKD
서열번호 2066 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY
서열번호 2087	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHW VRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALDY WGQGTTVTVSS
서열번호 2101	DNA VH	CAAGTCCAACTCGTCCAAAGCGGTGCAGAAGTCAAG AAGCCCGGTTCCTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCCT CGGGCTACACCTTCACTAATTACTGGATGCATTGGGT CCGCCAGGCGCCCGGACAGGGATTGGAATGGATGGG GTTCATCACGCCGACCACCGGATACCCGGAGTACAA CCAGAAGTTCAAGGACAGAGTGACCATTACCGCCGA TAAGTCCACCTCCACCGCTTACATGGAGCTCTCCTCA CTGCGGTCCGAAGATACAGCCGTGTACTATTGTGCTC GCCGGAAAGTCGGAAAGGGAGTGTACTACGCCCTGG ACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC G
서열번호 2074 (Kabat)	LCDR1	RASGNIHNYLA
서열번호 2075 (Kabat)	LCDR2	NTKTLAD
서열번호 2076 (Kabat)	LCDR3	QHFWSSPWT
서열번호 2077 (Chothia)	LCDR1	SGNIHNY
서열번호 2078 (Chothia)	LCDR2	NTK
서열번호 2079 (Chothia)	LCDR3	FWSSPW

[0704]

서열번호 2080 (IMGT)	LCDR1	GNIHNY
서열번호 2078 (IMGT)	LCDR2	NTK
서열번호 2076 (IMGT)	LCDR3	QHFWSSPWT
서열번호 2074 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR1	RASGNIHNYLA
서열번호 2075 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR2	NTKTLAD
서열번호 2076 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR3	QHFWSSPWT
서열번호 2095	VL	AIRMTQSPFSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLAWYQQ KPAKAPKLFIYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFATYYCQHFWSSPWTFGGGTKVEIK
서열번호 2102	DNA VL	GCCATTAGGATGACTCAGTCCCCTTTCTCCCTCTCCGC GAGCGTGGGCGACCGCGTGACGATCACTTGCCGGGC CTCGGGGAACATTCACAACTACCTGGCCTGGTACCAG CAGAAGCCGGCCAAGGCCCCTAAGCTGTTCATCTACA ACACCAAGACCCTTGCGGACGGAGTGCCATCGAGAT TTTCCGGCTCGGGCTCTGGGACCGATTACACTCTGAC TATCTCAAGCCTGCAACCTGAGGACTTCGCCACTTAC TACTGCCAGCACTTCTGGAGCAGCCCCTGGACTTTCG GTGGCGGGACCAAGGTCGAAATCAAG
서열번호 1010	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 2103	scFv (VH-링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHW VRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALDY WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAIRMTQ SPFSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLAWYQQKPAKAP KLFIYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFA TYYCQHFWSSPWTFGGGTKVEIK
서열번호 2104	DNA scFv (VH-링커-VL)	CAAGTCCAACTCGTCCAAAGCGGTGCAGAAGTCAAG AAGCCCGGTTCCTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCCT CGGGCTACACCTTCACTAATTACTGGATGCATTGGGT CCGCCAGGCGCCCGGACAGGGATTGGAATGGATGGG GTTCATCACGCCGACCACCGGATACCCGGAGTACAA CCAGAAGTTCAAGGACAGAGTGACCATTACCGCCGA TAAGTCCACCTCCACCGCTTACATGGAGCTCTCCTCA CTGCGGTCCGAAGATACAGCCGTGTACTATTGTGCTC GCCGGAAAGTCGGAAAGGGAGTGTACTACGCCCTGG ACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTC GGGAGGAGGGGGTTCGGGCGGAGGCGGCTCCGGTGG AGGCGGAAGCGGAGGGGGCGGATCAGCCATTAGGAT GACTCAGTCCCCTTTCTCCCTCTCCGCGAGCGTGGGC GACCGCGTGACGATCACTTGCCGGGCCTCGGGGAAC ATTCACAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCG GCCAAGGCCCCTAAGCTGTTCATCTACAACACCAAGA CCCTTGCGGACGGAGTGCCATCGAGATTTTCCGGCTC

[0705]

		GGGCTCTGGGACCGATTACACTCTGACTATCTCAAGC CTGCAACCTGAGGACTTCGCCACTTACTACTGCCAGC ACTTCTGGAGCAGCCCCTGGACTTTCGGTGGCGGGAC CAAGGTCGAAATCAAG
서열번호 2105	전체 CAR 아미노산 서열	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGSS VKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGFITP TTGYPEYNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARRKVGKGVYYALDYWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSAIRMTQSPFSLSASVGDRVTITCR ASGNIHNYLAWYQQKPAKAPKLFIYNTKTLADGVPSRF SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQHFWSSPWTFGGG TKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELR VKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPP R
서열번호 2106	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGG CTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTCCAACT CGTCCAAAGCGGTGCAGAAGTCAAGAAGCCCGGTTC CTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCCTCGGGCTACACC TTCACTAATTACTGGATGCATTGGGTCCGCCAGGCGC CCGGACAGGGATTGGAATGGATGGGGTTCATCACGC CGACCACCGGATACCCGGAGTACAACCAGAAGTTCA AGGACAGAGTGACCATTACCGCCGATAAGTCCACCT CCACCGCTTACATGGAGCTCTCCTCACTGCGGTCCGA AGATACAGCCGTGTACTATTGTGCTCGCCGGAAAGTC GGAAAGGGAGTGTACTACGCCCTGGACTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCGGGAGGAGGG GGTTCGGGCGGAGGCGGCTCCGGTGGAGGCGGAAGC GGAGGGGGCGGATCAGCCATTAGGATGACTCAGTCC CCTTTCTCCCTCTCCGCGAGCGTGGGCGACCGCGTGA CGATCACTTGCCGGGCCTCGGGGAACATTCACAACTA CCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCGGCCAAGGCCCC TAAGCTGTTCATCTACAACACCAAGACCCTTGCGGAC GGAGTGCCATCGAGATTTTCCGGCTCGGGCTCTGGGA CCGATTACACTCTGACTATCTCAAGCCTGCAACCTGA GGACTTCGCCACTTACTACTGCCAGCACTTCTGGAGC AGCCCCTGGACTTTCGGTGGCGGGACCAAGGTCGAA ATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGC GTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCG TGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTA CATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTG CTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCG GTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTT CATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGG CTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGG CTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGA TGCTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTA CAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGA CGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAAT GGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGG GCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAG

		AAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCA GAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGAC TCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCA CATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
CD20-C3H1		
서열번호 2019 (Kabat)	HCDR1	NYNLH
서열번호 2020 (Kabat)	HCDR2	AIYPGNYDTSYNQKFKG
서열번호 2021 (Kabat)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
서열번호 2022 (Chothia)	HCDR1	GYTFTNY
서열번호 2023 (Chothia)	HCDR2	YPGNYD
서열번호 2021 (Chothia)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
서열번호 2024 (IMGT)	HCDR1	GYTFTNYN
서열번호 2025 (IMGT)	HCDR2	IYPGNYDT
서열번호 2026 (IMGT)	HCDR3	ARVDFGHSRYWYFDV
서열번호 2027 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR1	GYTFTNYNLH
서열번호 2020 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR2	AIYPGNYDTSYNQKFKG
서열번호 2021 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
서열번호 2028	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNLHWV RQAPGQGLEWMGAIYPGNYDTSYNQKFKGRVTMTAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVDFGHSRYWYFD VWGQGTTVTVSS
서열번호 2107	DNA VH	CAAGTCCAACTCGTCCAATCCGGTGCAGAAGTCAAG AAACCCGGTGCATCCGTGAAAGTGTCATGCAAAGCC TCCGGGTACACCTTCACTAACTACAACCTCCACTGGG TCCGCCAGGCCCCGGGACAGGGACTGGAGTGGATGG GGGCCATCTACCCGGGAAACTACGACACTTCATACA ACCAGAAGTTCAAGGGCAGAGTGACCATGACTGCCG ACAAGAGCACATCGACCGCCTACATGGAACTCAGCT CCCTGCGCTCCGAGGATACTGCCGTCTACTACTGTGC CCGGGTGGACTTCGGCCACTCCCGGTATTGGTATTTC GATGTCTGGGGACAGGGAACCACCGTGACTGTGTCC AGC
서열번호 2030 (Kabat)	LCDR1	RATSSVSSMN

[0706]

서열번호 2031 (Kabat)	LCDR2	ATSNLAS
서열번호 2032 (Kabat)	LCDR3	QQWTFNPPT
서열번호 2033 (Chothia)	LCDR1	TSSVSS
서열번호 2034 (Chothia)	LCDR2	ATS
서열번호 2035 (Chothia)	LCDR3	WTFNPP
서열번호 2036 (IMGT)	LCDR1	SSVSS
서열번호 2034 (IMGT)	LCDR2	ATS
서열번호 2032 (IMGT)	LCDR3	QQWTFNPPT
서열번호 2030 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR1	RATSSVSSMN
서열번호 2031 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR2	ATSNLAS
서열번호 2032 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR3	QQWTFNPPT
서열번호 2108	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRATSSVSSMNWYQQKP GQAPRPLIHATSNLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPE DAAVYYCQQWTFNPPTFGQGTKLEIK
서열번호 2109	DNA VL	GAAATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCGACTCTGAGCC TGAGCCCTGGGGAACGCGCCACTTTGTCATGCCGGGC CACCTCCTCCGTGTCCTCCATGAACTGGTACCAGCAG AAGCCCGGACAGGCTCCGCGGCCGCTGATCCATGCC ACCTCCAACCTGGCCAGCGGCATTCCCGCGAGGTTTT CCGGCTCGGGCTCTGGTACCGACTACACCCTGACCAT CTCGAGCCTTGAGCCAGAAGATGCTGCGGTGTACTAC TGCCAACAGTGGACCTTCAATCCGCCTACGTTCGGAC AGGGGACCAAGCTGGAGATTAAG
서열번호 1010	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 2110	scFv (VH-링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNLHWV RQAPGQGLEWMGAIYPGNYDTSYNQKFKGRVTMTAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVDFGHSRYWYFD VWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLT QSPATLSLSPGERATLSCRATSSVSSMNWYQQKPGQAP RPLIHATSNLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDAA VYYCQQWTFNPPTFGQGTKLEIK
서열번호 2111	DNA scFv (VH-링커-VL)	CAAGTCCAACTCGTCCAATCCGGTGCAGAAGTCAAG AAACCCGGTGCATCCGTGAAAGTGTCATGCAAAGCC TCCGGGTACACCTTCACTAACTACAACCTCCACTGGG TCCGCCAGGCCCCGGGACAGGGACTGGAGTGGATGG GGGCCATCTACCCGGGAAACTACGACACTTCATACA ACCAGAAGTTCAAGGGCAGAGTGACCATGACTGCCG ACAAGAGCACATCGACCGCCTACATGGAACTCAGCT

[0707]

		CCCTGCGCTCCGAGGATACTGCCGTCTACTACTGTGC CCGGGTGGACTTCGGCCACTCCCGGTATTGGTATTTC GATGTCTGGGGACAGGGAACCACCGTGACTGTGTCC AGCGGGGGCGGAGGATCGGGTGGCGGAGGTTCGGGG GGAGGAGGATCAGGCGGCGGCGGATCGGAAATCGTG CTGACCCAGTCCCCTGCGACTCTGAGCCTGAGCCCTG GGGAACGCGCCACTTTGTCATGCCGGGCCACCTCCTC CGTGTCCTCCATGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGG ACAGGCTCCGCGGCCGCTGATCCATGCCACCTCCAAC CTGGCCAGCGGCATTCCCGCGAGGTTTTCCGGCTCGG GCTCTGGTACCGACTACACCCTGACCATCTCGAGCCT TGAGCCAGAAGATGCTGCGGTGTACTACTGCCAACA GTGGACCTTCAATCCGCCTACGTTCGGACAGGGGACC AAGCTGGAGATTAAG
서열번호 2112	전체 CAR 아미노산 서열	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFTNYNLHWVRQAPGQGLEWMGAIYP GNYDTSYNQKFKGRVTMTADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARVDFGHSRYWYFDVWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RATSSVSSMNWYQQKPGQAPRPLIHATSNLASGIPARFS GSGSGTDYTLTISSLEPEDAAVYYCQQWTFNPPTFGQGT KLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 2113	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGG CTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTCCAACT CGTCCAATCCGGTGCAGAAGTCAAGAAACCCGGTGC ATCCGTGAAAGTGTCATGCAAAGCCTCCGGGTACACC TTCACTAACTACAACCTCCACTGGGTCCGCCAGGCCC CGGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGGGCCATCTACC CGGGAAACTACGACACTTCATACAACCAGAAGTTCA AGGGCAGAGTGACCATGACTGCCGACAAGAGCACAT CGACCGCCTACATGGAACTCAGCTCCCTGCGCTCCGA GGATACTGCCGTCTACTACTGTGCCCGGGTGGACTTC GGCCACTCCCGGTATTGGTATTTCGATGTCTGGGGAC AGGGAACCACCGTGACTGTGTCCAGCGGGGGCGGAG GATCGGGTGGCGGAGGTTCGGGGGGAGGAGGATCAG GCGGCGGCGGATCGGAAATCGTGCTGACCCAGTCCC CTGCGACTCTGAGCCTGAGCCCTGGGGAACGCGCCA CTTTGTCATGCCGGGCCACCTCCTCCGTGTCCTCCATG AACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCTCCGCGG CCGCTGATCCATGCCACCTCCAACCTGGCCAGCGGCA TTCCCGCGAGGTTTTCCGGCTCGGGCTCTGGTACCGA CTACACCCTGACCATCTCGAGCCTTGAGCCAGAAGAT GCTGCGGTGTACTACTGCCAACAGTGGACCTTCAATC CGCCTACGTTCGGACAGGGGACCAAGCTGGAGATTA AGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGG CTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCG GAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCAT ACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTT GGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCT TTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGG

[0708]

		AAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGA GGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTT CATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCG AACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTC CAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACG AACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGC TGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGC GGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTG TACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGA GGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGC ACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGC AGGCCCTGCCGCCTCGG
CD20-C3H3		
서열번호 2019 (Kabat)	HCDR1	NYNLH
서열번호 2020 (Kabat)	HCDR2	AIYPGNYDTSYNQKFKG
서열번호 2021 (Kabat)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
서열번호 2022 (Chothia)	HCDR1	GYTFTNY
서열번호 2023 (Chothia)	HCDR2	YPGNYD
서열번호 2021 (Chothia)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
서열번호 2024 (IMGT)	HCDR1	GYTFTNYN
서열번호 2025 (IMGT)	HCDR2	IYPGNYDT
서열번호 2026 (IMGT)	HCDR3	ARVDFGHSRYWYFDV
서열번호 2072	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHW VRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVTMTAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALD YWGQGTTVTVSS
서열번호 2114	DNA VH	CAAGTCCAACTCGTCCAGTCGGGAGCAGAAGTCAAG AAGCCCGGATCATCCGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCCT CAGGCTACACCTTTACCAACTACAACTTGCACTGGGT CAGACAGGCCCCGGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG CGCCATCTACCCCGGAAACTATGACACCTCGTACAAC CAGAAGTTCAAGGGTCGCGTGACTATCACGGCTGAC AAGTCCACTAGCACCGCGTACATGGAACTTTCCTCAC TGCGGTCCGAGGATACTGCGGTGTACTACTGCGCCCG GGTGGACTTCGGACACTCGAGATATTGGTACTTCGAT GTCTGGGGACAGGGGACCACCGTGACTGTGTCCTCC
서열번호 2030 (Kabat)	LCDR1	RATSSVSSMN
서열번호 2031 (Kabat)	LCDR2	ATSNLAS
서열번호 2032 (Kabat)	LCDR3	QQWTFNPPT

[0709]

서열번호 2033 (Chothia)	LCDR1	TSSVSS
서열번호 2034 (Chothia)	LCDR2	ATS
서열번호 2035 (Chothia)	LCDR3	WTFNPP
서열번호 2036 (IMGT)	LCDR1	SSVSS
서열번호 2034 (IMGT)	LCDR2	ATS
서열번호 2032 (IMGT)	LCDR3	QQWTFNPPT
서열번호 2030 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR1	RATSSVSSMN
서열번호 2031 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR2	ATSNLAS
서열번호 2032 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR3	QQWTFNPPT
서열번호 2095	VL	AIRMTQSPFSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLAWYQQ KPAKAPKLFIYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFATYYCQHFWSSPWTFGGGTKVEIK
서열번호 2115	DNA VL	GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCCGCAACCCTGTCCC TGAGCCCTGGAGAGCGCGCCACCCTGTCCTGCCGGGC CACATCCTCCGTGTCGTCCATGAACTGGTACCAGCAG AAGCCCGGCCAAGCCCCGAGGCCTCTGATTCATGCTA CCTCAAATCTGGCCAGCGGAATCCCGGCGCGCTTCTC CGGCTCGGGCAGCGGTACTGACTACACTCTCACCATC TCGTCCCTCGAACCGGAGGACGCCGCCGTCTACTACT GTCAGCAGTGGACCTTCAACCCACCTACTTTCGGACA AGGGACCAAGCTGGAGATCAAG
서열번호 2116	링커	GGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 2097	scFv (VH-링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHW VRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVTMTAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALD YWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAIRMT QSPFSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLAWYQQKPAKA PKLFIYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF ATYYCQHFWSSPWTFGGGTKVEIK
서열번호 2117	DNA scFv (VH-링커-VL)	CAAGTCCAACTCGTCCAGTCGGGAGCAGAAGTCAAG AAGCCCGGATCATCCGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCCT CAGGCTACACCTTTACCAACTACAACTTGCACTGGGT CAGACAGGCCCCGGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG CGCCATCTACCCCGGAAACTATGACACCTCGTACAAC CAGAAGTTCAAGGGTCGCGTGACTATCACGGCTGAC AAGTCCACTAGCACCGCGTACATGGAACTTTCCTCAC TGCGGTCCGAGGATACTGCGGTGTACTACTGCGCCCG GGTGGACTTCGGACACTCGAGATATTGGTACTTCGAT GTCTGGGGACAGGGGACCACCGTGACTGTGTCCTCCG GGGGCGGTGGCAGCGGGGGAGGCGGAAGCGGCGGA

[0710]

		GGGGGTTCCGGGGGTGGAGGAAGCGAAATTGTGCTG ACCCAGTCTCCCGCAACCCTGTCCCTGAGCCCTGGAG AGCGCGCCACCCTGTCCTGCCGGGCCACATCCTCCGT GTCGTCCATGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCA AGCCCCGAGGCCTCTGATTCATGCTACCTCAAATCTG GCCAGCGGAATCCCGGCGCGCTTCTCCGGCTCGGGCA GCGGTACTGACTACACTCTCACCATCTCGTCCCTCGA ACCGGAGGACGCCGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTG GACCTTCAACCCACCTACTTTCGGACAAGGGACCAAG CTGGAGATCAAG
서열번호 2118	전체 CAR 아미노산 서열	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGSS VKVSCKASGYTFTNYNLHWVRQAPGQGLEWMGAIYP GNYDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARVDFGHSRYWYFDVWGQGTTVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR ATSSVSSMNWYQQKPGQAPRPLIHATSNLASGIPARFSG SGSGTDYTLTISSLEPEDAAVYYCQQWTFNPPTFGQGTK LEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 2119	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGG CTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTCCAACT CGTCCAGTCGGGAGCAGAAGTCAAGAAGCCCGGATC ATCCGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCCTCAGGCTACACC TTTACCAACTACAACTTGCACTGGGTCAGACAGGCCC CGGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGCCATCTACC CCGGAAACTATGACACCTCGTACAACCAGAAGTTCA AGGGTCGCGTGACTATCACGGCTGACAAGTCCACTA GCACCGCGTACATGGAACTTTCCTCACTGCGGTCCGA GGATACTGCGGTGTACTACTGCGCCCGGGTGGACTTC GGACACTCGAGATATTGGTACTTCGATGTCTGGGGAC AGGGGACCACCGTGACTGTGTCCTCCGGGGGCGGTG GCAGCGGGGGAGGCGGAAGCGGCGGAGGGGGTTCC GGGGGTGGAGGAAGCGAAATTGTGCTGACCCAGTCT CCCGCAACCCTGTCCCTGAGCCCTGGAGAGCGCGCCA CCCTGTCCTGCCGGGCCACATCCTCCGTGTCGTCCAT GAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAAGCCCCGAG GCCTCTGATTCATGCTACCTCAAATCTGGCCAGCGGA ATCCCGGCGCGCTTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTACTG ACTACACTCTCACCATCTCGTCCCTCGAACCGGAGGA CGCCGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTGGACCTTCAAC CCACCTACTTTCGGACAAGGGACCAAGCTGGAGATC AAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCG GCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCC GGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCA TACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATT TGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGC TTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCG GAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATG AGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGT TCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGC GAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCT

[0711]

		CCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTG CTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGC GGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTG TACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGA GGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGC ACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGC AGGCCCTGCCGCCTCGG
CD20-C3H4		
서열번호 2019 (Kabat)	HCDR1	NYNLH
서열번호 2020 (Kabat)	HCDR2	AIYPGNYDTSYNQKFKG
서열번호 2021 (Kabat)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
서열번호 2022 (Chothia)	HCDR1	GYTFTNY
서열번호 2023 (Chothia)	HCDR2	YPGNYD
서열번호 2021 (Chothia)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
서열번호 2024 (IMGT)	HCDR1	GYTFTNYN
서열번호 2025 (IMGT)	HCDR2	IYPGNYDT
서열번호 2026 (IMGT)	HCDR3	ARVDFGHSRYWYFDV
서열번호 2027 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR1	GYTFTNYNLH
서열번호 2020 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR2	AIYPGNYDTSYNQKFKG
서열번호 2021 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
서열번호 2120	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYNLHWV RQAPGQGLEWMGAIYPGNYDTSYNQKFKGRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVDFGHSRYWYFDV WGQGTTVTVSS
서열번호 2114	DNA VH	CAAGTCCAACTCGTCCAGTCGGGAGCAGAAGTCAAG AAGCCCGGATCATCCGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCCT CAGGCTACACCTTTACCAACTACAACTTGCACTGGGT CAGACAGGCCCCGGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG CGCCATCTACCCCGGAAACTATGACACCTCGTACAAC CAGAAGTTCAAGGGTCGCGTGACTATCACGGCTGAC AAGTCCACTAGCACCGCGTACATGGAACTTTCCTCAC TGCGGTCCGAGGATACTGCGGTGTACTACTGCGCCCG GGTGGACTTCGGACACTCGAGATATTGGTACTTCGAT GTCTGGGGACAGGGGACCACCGTGACTGTGTCCTCC

[0712]

[0713]

서열번호 2030 (Kabat)	LCDR1	RATSSVSSMN
서열번호 2031 (Kabat)	LCDR2	ATSNLAS
서열번호 2032 (Kabat)	LCDR3	QQWTFNPPT
서열번호 2033 (Chothia)	LCDR1	TSSVSS
서열번호 2034 (Chothia)	LCDR2	ATS
서열번호 2035 (Chothia)	LCDR3	WTFNPP
서열번호 2036 (IMGT)	LCDR1	SSVSS
서열번호 2034 (IMGT)	LCDR2	ATS
서열번호 2032 (IMGT)	LCDR3	QQWTFNPPT
서열번호 2030 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR1	RATSSVSSMN
서열번호 2031 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR2	ATSNLAS
서열번호 2032 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR3	QQWTFNPPT
서열번호 2108	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRATSSVSSMNWYQQKP GQAPRPLIHATSNLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPE DAAVYYCQQWTFNPPTFGQGTKLEIK
서열번호 2115	DNA VL	GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCCGCAACCCTGTCCC TGAGCCCTGGAGAGCGCGCCACCCTGTCCTGCCGGGC CACATCCTCCGTGTCGTCCATGAACTGGTACCAGCAG AAGCCCGGCCAAGCCCCGAGGCCTCTGATTCATGCTA CCTCAAATCTGGCCAGCGGAATCCCGGCGCGCTTCTC CGGCTCGGGCAGCGGTACTGACTACACTCTCACCATC TCGTCCCTCGAACCGGAGGACGCCGCCGTCTACTACT GTCAGCAGTGGACCTTCAACCCACCTACTTTCGGACA AGGGACCAAGCTGGAGATCAAG
서열번호 1010	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 2121	scFv (VH-링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYNLHWV RQAPGQGLEWMGAIYPGNYDTSYNQKFKGRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVDFGHSRYWYFDV WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQ SPATLSLSPGERATLSCRATSSVSSMNWYQQKPGQAPR PLIHATSNLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDAAV YYCQQWTFNPPTFGQGTKLEIK
서열번호 2122	DNA scFv (VH-링커-VL)	CAAGTCCAACTCGTCCAATCCGGCGCAGAAGTCAAG AAACCAGGATCGTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCG TCCGGGTACACCTTCACTAATTACAACCTCCACTGGG TCAGACAGGCCCCAGGACAGGGCCTGGAATGGATGG

		GCGCCATCTACCCTGGAAACTACGATACCTCGTACAA CCAGAAGTTCAAGGGCCGCGTGACTATTACCGCCGA CAAGAGCACCTCCACCGCCTATATGGAACTGTCGTCC CTGCGGTCCGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGCAA GGGTGGACTTCGGTCACTCCCGGTATTGGTACTTCGA CGTCTGGGGACAGGGGACCACTGTGACCGTGTCGTC GGGAGGCGGTGGAAGCGGCGGTGGCGGAAGCGGAG GCGGCGGATCAGGGGGCGGAGGAAGCGACATTCAGC TTACCCAGTCACCGTCCTTCCTGAGCGCCTCCGTGGG AGATCGCGTGACCATCACATGCCGCGCCACTTCCTCG GTGTCCTCCATGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGA AAGGCTCCTAAGCCTCTGATCCATGCGACCTCCAACT TGGCTTCCGGGGTGCCGTCACGGTTCAGCGGCAGCGG TTCAGGAACTGAGTACACCCTGACTATTAGCTCTCTC CAACCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGT GGACCTTCAACCCGCCCACGTTTGGGCAGGGTACCAA GCTGGAGATCAAG
서열번호 2123	전체 CAR 아미노산 서열	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGSS VKVSCKASGYTFTNYNLHWVRQAPGQGLEWMGAIYP GNYDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARVDFGHSRYWYFDVWGQGTTVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCR ATSSVSSMNWYQQKPGKAPKPLIHATSNLASGVPSRFS GSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQWTFNPPTFGQGT KLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 2124	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGG CTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTCCAACT CGTCCAATCCGGCGCAGAAGTCAAGAAACCAGGATC GTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCGTCCGGGTACACC TTCACTAATTACAACCTCCACTGGGTCAGACAGGCCC CAGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGCCATCTACC CTGGAAACTACGATACCTCGTACAACCAGAAGTTCA AGGGCCGCGTGACTATTACCGCCGACAAGAGCACCT CCACCGCCTATATGGAACTGTCGTCCCTGCGGTCCGA GGACACTGCCGTGTACTACTGTGCAAGGGTGGACTTC GGTCACTCCCGGTATTGGTACTTCGACGTCTGGGGAC AGGGGACCACTGTGACCGTGTCGTCGGGAGGCGGTG GAAGCGGCGGTGGCGGAAGCGGAGGCGGCGGATCA GGGGGCGGAGGAAGCGACATTCAGCTTACCCAGTCA CCGTCCTTCCTGAGCGCCTCCGTGGGAGATCGCGTGA CCATCACATGCCGCGCCACTTCCTCGGTGTCCTCCAT GAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGAAAGGCTCCTAA GCCTCTGATCCATGCGACCTCCAACTTGGCTTCCGGG GTGCCGTCACGGTTCAGCGGCAGCGGTTCAGGAACT GAGTACACCCTGACTATTAGCTCTCTCCAACCCGAGG ACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTGGACCTTCAA CCCGCCCACGTTTGGGCAGGGTACCAAGCTGGAGAT CAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCC GGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGT CCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTG

[0714]

		CATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACA TTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCT GCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGT CGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCA TGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCT GTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCT GCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATG CTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACA ACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACG TGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGG GCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCC TGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAG CCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAA GAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCA GCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACAT GCAGGCCCTGCCGCCTCGG
CD20-C5H2		
서열번호 2043 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
서열번호 2044 (Kabat)	HCDR2	AIYPGNGDTSYNPKFKG
서열번호 2045 (Kabat)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
서열번호 2046 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
서열번호 2047 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
서열번호 2045 (Chothia)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
서열번호 2048 (IMGT)	HCDR1	GYTFTSYN
서열번호 2049 (IMGT)	HCDR2	IYPGNGDT
서열번호 2050 (IMGT)	HCDR3	ARSYFYGSSSWYFDV
서열번호 2051 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR1	GYTFTSYNMH
서열번호 2044 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR2	AIYPGNGDTSYNPKFKG
서열번호 2045 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
서열번호 2052	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHW VRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGRVTMTA DKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYFYGSSSWYFD VWGQGTTVTVSS
서열번호 2125	DNA VH	CAAGTCCAACTCGTCCAGTCAGGAGCAGAAGTCAAG AAACCTGGAGCTTCCGTGAAAGTGTCGTGCAAGGCCT CCGGCTACACCTTCACCTCTTACAACATGCACTGGGT CAGACAGGCCCCTGGTCAAGGACTGGAATGGATGGG

[0715]

		AGCGATCTACCCGGGCAACGGAGACACTTCGTACAA CCCCAAGTTCAAGGGACGGGTCACTATGACCGCCGA TAAGAGCACGCGCACCGCGTACATGGAACTGAGCAG CCTGCGCTCCGAGGACACTGCCGTGTATTACTGCGCG AGGAGCTACTTCTACGGATCATCGTCGTGGTACTTCG ACGTCTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCATC C
서열번호 2054 (Kabat)	LCDR1	RASSSVSSMH
서열번호 2031 (Kabat)	LCDR2	ATSNLAS
서열번호 2055 (Kabat)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2056 (Chothia)	LCDR1	SSSVSS
서열번호 2034 (Chothia)	LCDR2	ATS
서열번호 2057 (Chothia)	LCDR3	WIFNPP
서열번호 2036 (IMGT)	LCDR1	SSVSS
서열번호 2034 (IMGT)	LCDR2	ATS
서열번호 2055 (IMGT)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2054 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR1	RASSSVSSMH
서열번호 2031 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR2	ATSNLAS
서열번호 2055 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2126	VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASSSVSSMHWYQQKP GKAPKPLIFATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPE DFATYYCQQWIFNPPTFGGGTKVEIK
서열번호 2127	DNA VL	GATATTCAGCTGACCCAGAGCCCGTCATTCCTGTCCG CCTCCGTGGGAGACAGAGTGACCATCACTTGTCGGGC CAGCTCCTCGGTGTCCTCCATGCATTGGTATCAGCAG AAGCCTGGGAAGGCTCCCAAGCCCCTCATCTTCGCCA CATCAAATCTTGCCTCCGGGGTGCCAAGCCGGTTCTC CGGGAGCGGCTCCGGTACTGAGTACACTCTGACCATT TCCTCCTTGCAACCCGAGGACTTTGCCACCTACTACT GCCAGCAGTGGATCTTTAACCCGCCGACCTTCGGAGG AGGAACCAAAGTGGAGATCAAG
서열번호 1010	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 2128	scFv (VH-링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHW VRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGRVTMTA DKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYFYGSSSWYFD VWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLT

[0716]

		QSPSFLSASVGDRVTITCRASSSVSSMHWYQQKPGKAP KPLIFATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFAT YYCQQWIFNPPTFGGGTKVEIK
서열번호 2129	DNA scFv (VH-링커- VL)	CAAGTCCAACTCGTCCAGTCAGGAGCAGAAGTCAAG AAACCTGGAGCTTCCGTGAAAGTGTCGTGCAAGGCCT CCGGCTACACCTTCACCTCTTACAACATGCACTGGGT CAGACAGGCCCCTGGTCAAGGACTGGAATGGATGGG AGCGATCTACCCGGGCAACGGAGACACTTCGTACAA CCCCAAGTTCAAGGGACGGGTCACTATGACCGCCGA TAAGAGCACGCGCACCGCGTACATGGAACTGAGCAG CCTGCGCTCCGAGGACACTGCCGTGTATTACTGCGCG AGGAGCTACTTCTACGGATCATCGTCGTGGTACTTCG ACGTCTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCATC CGGTGGCGGAGGATCGGGGGGCGGAGGAAGCGGCG GGGGGGGCTCCGGCGGTGGAGGCTCGGATATTCAGC TGACCCAGAGCCCGTCATTCCTGTCCGCCTCCGTGGG AGACAGAGTGACCATCACTTGTCGGGCCAGCTCCTCG GTGTCCTCCATGCATTGGTATCAGCAGAAGCCTGGGA AGGCTCCCAAGCCCCTCATCTTCGCCACATCAAATCT TGCCTCCGGGGTGCCAAGCCGGTTCTCCGGGAGCGGC TCCGGTACTGAGTACACTCTGACCATTTCCTCCTTGC AACCCGAGGACTTTGCCACCTACTACTGCCAGCAGTG GATCTTTAACCCGCCGACCTTCGGAGGAGGAACCAA AGTGGAGATCAAG
서열번호 2130	전체 CAR 아미노산 서열	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYP GNGDTSYNPKFKGRVTMTADKSTRTAYMELSSLRSEDT AVYYCARSYFYGSSSWYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRA SSSVSSMHWYQQKPGKAPKPLIFATSNLASGVPSRFSGS GSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQWIFNPPTFGGGTKV EIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 2131	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGG CTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTCCAACT CGTCCAGTCAGGAGCAGAAGTCAAGAAACCTGGAGC TTCCGTGAAAGTGTCGTGCAAGGCCTCCGGCTACACC TTCACCTCTTACAACATGCACTGGGTCAGACAGGCCC CTGGTCAAGGACTGGAATGGATGGGAGCGATCTACC CGGGCAACGGAGACACTTCGTACAACCCCAAGTTCA AGGGACGGGTCACTATGACCGCCGATAAGAGCACGC GCACCGCGTACATGGAACTGAGCAGCCTGCGCTCCG AGGACACTGCCGTGTATTACTGCGCGAGGAGCTACTT CTACGGATCATCGTCGTGGTACTTCGACGTCTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCATCCGGTGGCGGA GGATCGGGGGGCGGAGGAAGCGGCGGGGGGGGCTC CGGCGGTGGAGGCTCGGATATTCAGCTGACCCAGAG CCCGTCATTCCTGTCCGCCTCCGTGGGAGACAGAGTG ACCATCACTTGTCGGGCCAGCTCCTCGGTGTCCTCCA TGCATTGGTATCAGCAGAAGCCTGGGAAGGCTCCCA

[0717]

		AGCCCCTCATCTTCGCCACATCAAATCTTGCCTCCGG GGTGCCAAGCCGGTTCTCCGGGAGCGGCTCCGGTACT GAGTACACTCTGACCATTTCCTCCTTGCAACCCGAGG ACTTTGCCACCTACTACTGCCAGCAGTGGATCTTTAA CCCGCCGACCTTCGGAGGAGGAACCAAAGTGGAGAT CAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCC GGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGT CCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTG CATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACA TTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCT GCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGT CGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCA TGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCT GTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCT GCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATG CTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACA ACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACG TGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGG GCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCC TGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAG CCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAA GAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCA GCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACAT GCAGGCCCTGCCGCCTCGG
CD20-C5H3		
서열번호 2043 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
서열번호 2044 (Kabat)	HCDR2	AIYPGNGDTSYNPKFKG
서열번호 2045 (Kabat)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
서열번호 2046 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
서열번호 2047 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
서열번호 2045 (Chothia)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
서열번호 2048 (IMGT)	HCDR1	GYTFTSYN
서열번호 2049 (IMGT)	HCDR2	IYPGNGDT
서열번호 2050 (IMGT)	HCDR3	ARSYFYGSSSWYFDV
서열번호 2051 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR1	GYTFTSYNMH
서열번호 2044 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR2	AIYPGNGDTSYNPKFKG

[0718]

서열번호 2045 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
서열번호 2132	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWV RQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGRVTITADK STRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYFYGSSSWYFDV WGQGTTVTVSS
서열번호 2133	DNA VH	CAAGTGCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAG AAGCCTGGTTCATCGGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCGT CGGGCTACACCTTCACCTCGTACAACATGCACTGGGT CCGCCAGGCCCCCGGACAAGGACTGGAATGGATGGG TGCTATCTACCCCGGAAACGGAGATACCAGCTACAA CCCCAAGTTCAAGGGACGCGTGACCATTACTGCCGAC AAGTCCACAAGAACCGCCTACATGGAACTGTCCAGC CTGAGATCCGAGGACACTGCGGTGTACTACTGTGCGA GGTCCTACTTCTACGGGTCCTCCTCTTGGTACTTCGAC GTCTGGGGACAGGGCACTACTGTGACCGTGTCCAGC
서열번호 2054 (Kabat)	LCDR1	RASSSVSSMH
서열번호 2031 (Kabat)	LCDR2	ATSNLAS
서열번호 2055 (Kabat)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2056 (Chothia)	LCDR1	SSSVSS
서열번호 2034 (Chothia)	LCDR2	ATS
서열번호 2057 (Chothia)	LCDR3	WIFNPP
서열번호 2036 (IMGT)	LCDR1	SSVSS
서열번호 2034 (IMGT)	LCDR2	ATS
서열번호 2055 (IMGT)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2054 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR1	RASSSVSSMH
서열번호 2031 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR2	ATSNLAS
서열번호 2055 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2058	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSSMHWYQQKP GQAPRPLIFATSNLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPE DAAVYYCQQWIFNPPTFGGGTKVEIK
서열번호 2134	DNA VL	GAGATCGTGCTGACGCAGTCGCCGGCCACCCTGAGC CTTTCACCGGGAGAACGCGCCACTCTGTCATGCCGGG CCAGCAGCTCCGTGTCCTCCATGCATTGGTACCAGCA GAAGCCGGGGCAGGCCCCGCGGCCTCTCATCTTCGCC

[0719]

		ACCTCCAATCTGGCCTCCGGCATCCCTGCTCGGTTTA GCGGAAGCGGCAGCGGAACTGACTATACCTTGACCA TCTCCTCGCTGGAACCAGAGGATGCAGCCGTGTACTA TTGCCAGCAGTGGATCTTCAACCCGCCAACCTTCGGC GGCGGCACCAAGGTCGAGATTAAG
서열번호 1010	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 2135	scFv (VH-링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWV RQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGRVTITADK STRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYFYGSSSWYFDV WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQ SPATLSLSPGERATLSCRASSSVSSMHWYQQKPGQAPRP LIFATSNLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDAAVY YCQQWIFNPPTFGGGTKVEIK
서열번호 2136	DNA scFv (VH-링커-VL)	CAAGTGCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAG AAGCCTGGTTCATCGGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCGT CGGGCTACACCTTCACCTCGTACAACATGCACTGGGT CCGCCAGGCCCCCGGACAAGGACTGGAATGGATGGG TGCTATCTACCCCGGAAACGGAGATACCAGCTACAA CCCCAAGTTCAAGGGACGCGTGACCATTACTGCCGAC AAGTCCACAAGAACCGCCTACATGGAACTGTCCAGC CTGAGATCCGAGGACACTGCGGTGTACTACTGTGCGA GGTCCTACTTCTACGGGTCCTCCTCTTGGTACTTCGAC GTCTGGGGACAGGGCACTACTGTGACCGTGTCCAGC GGGGGAGGCGGTAGCGGGGGGGGTGGATCGGGCGG CGGCGGATCAGGAGGAGGAGGGTCCGAGATCGTGCT GACGCAGTCGCCGGCCACCCTGAGCCTTTCACCGGGA GAACGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCCAGCAGCTCCG TGTCCTCCATGCATTGGTACCAGCAGAAGCCGGGGCA GGCCCCGCGGCCTCTCATCTTCGCCACCTCCAATCTG GCCTCCGGCATCCCTGCTCGGTTTAGCGGAAGCGGCA GCGGAACTGACTATACCTTGACCATCTCCTCGCTGGA ACCAGAGGATGCAGCCGTGTACTATTGCCAGCAGTG GATCTTCAACCCGCCAACCTTCGGCGGCGGCACCAAG GTCGAGATTAAG
서열번호 2137	전체 CAR 아미노산 서열	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGSS VKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYP GNGDTSYNPKFKGRVTITADKSTRTAYMELSSLRSEDT AVYYCARSYFYGSSSWYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA SSSVSSMHWYQQKPGQAPRPLIFATSNLASGIPARFSGS GSGTDYTLTISSLEPEDAAVYYCQQWIFNPPTFGGGTKV EIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 2138	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGG CTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACT CGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAGAAGCCTGGTTC ATCGGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCGTCGGGCTACAC CTTCACCTCGTACAACATGCACTGGGTCCGCCAGGCC CCCGGACAAGGACTGGAATGGATGGGTGCTATCTAC CCCGGAAACGGAGATACCAGCTACAACCCCAAGTTC

[0720]

		AAGGGACGCGTGACCATTACTGCCGACAAGTCCACA AGAACCGCCTACATGGAACTGTCCAGCCTGAGATCC GAGGACACTGCGGTGTACTACTGTGCGAGGTCCTACT TCTACGGGTCCTCCTCTTGGTACTTCGACGTCTGGGG ACAGGGCACTACTGTGACCGTGTCCAGCGGGGGAGG CGGTAGCGGGGGGGGTGGATCGGGCGGCGGCGGATC AGGAGGAGGAGGGTCCGAGATCGTGCTGACGCAGTC GCCGGCCACCCTGAGCCTTTCACCGGGAGAACGCGC CACTCTGTCATGCCGGGCCAGCAGCTCCGTGTCCTCC ATGCATTGGTACCAGCAGAAGCCGGGGCAGGCCCCG CGGCCTCTCATCTTCGCCACCTCCAATCTGGCCTCCG GCATCCCTGCTCGGTTTAGCGGAAGCGGCAGCGGAA CTGACTATACCTTGACCATCTCCTCGCTGGAACCAGA GGATGCAGCCGTGTACTATTGCCAGCAGTGGATCTTC AACCCGCCAACCTTCGGCGGCGGCACCAAGGTCGAG ATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGC GTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCG TGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTA CATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTG CTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCG GTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTT CATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGG CTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGG CTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGA TGCTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTA CAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGA CGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAAT GGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGG GCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAG AAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCA GAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGAC TCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCA CATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
CD20-C5H4		
서열번호 2043 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
서열번호 2044 (Kabat)	HCDR2	AIYPGNGDTSYNPKFKG
서열번호 2045 (Kabat)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
서열번호 2046 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
서열번호 2047 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
서열번호 2045 (Chothia)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
서열번호 2048 (IMGT)	HCDR1	GYTFTSYN
서열번호 2049 (IMGT)	HCDR2	IYPGNGDT

[0721]

서열번호 2050 (IMGT)	HCDR3	ARSYFYGSSSWYFDV
서열번호 2051 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR1	GYTFTSYNMH
서열번호 2044 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR2	AIYPGNGDTSYNPKFKG
서열번호 2045 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
서열번호 2132	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWV RQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGRVTITADK STRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYFYGSSSWYFDV WGQGTTVTVSS
서열번호 2139	DNA VH	CAAGTGCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAG AAGCCAGGTTCCTCGGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCCT CGGGTTACACCTTCACCTCGTACAATATGCACTGGGT CCGCCAAGCTCCGGGACAAGGCCTGGAATGGATGGG AGCGATCTACCCCGGAAACGGCGACACGTCCTACAA CCCGAAGTTCAAGGGAAGAGTGACCATCACCGCCGA CAAGTCCACCCGCACCGCGTACATGGAGCTTAGCAG CCTGCGGAGCGAGGACACTGCCGTGTATTACTGCGCC CGGTCCTACTTCTATGGATCATCCTCGTGGTACTTCG ATGTCTGGGGCCAGGGGACCACCGTGACCGTGTCCA GC
서열번호 2054 (Kabat)	LCDR1	RASSSVSSMH
서열번호 2031 (Kabat)	LCDR2	ATSNLAS
서열번호 2055 (Kabat)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2056 (Chothia)	LCDR1	SSSVSS
서열번호 2034 (Chothia)	LCDR2	ATS
서열번호 2057 (Chothia)	LCDR3	WIFNPP
서열번호 2036 (IMGT)	LCDR1	SSVSS
서열번호 2034 (IMGT)	LCDR2	ATS
서열번호 2055 (IMGT)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2054 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR1	RASSSVSSMH
서열번호 2031 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR2	ATSNLAS

[0722]

서열번호 2055 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2126	VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASSSVSSMHWYQQKP GKAPKPLIFATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPE DFATYYCQQWIFNPPTFGGGTKVEIK
서열번호 2140	DNA VL	GATATCCAGCTGACCCAGAGCCCTTCCTTCCTGTCCG CTTCCGTGGGAGACAGAGTCACTATTACTTGTCGGGC CTCCTCATCCGTGTCATCCATGCACTGGTACCAGCAG AAGCCGGGAAAGGCCCCAAAGCCCTTGATCTTTGCC ACTTCCAACCTGGCATCCGGCGTGCCCTCGAGGTTCT CCGGGAGCGGTTCAGGGACCGAGTACACTCTGACCA TTAGCAGCCTCCAGCCTGAGGACTTTGCCACCTACTA CTGCCAGCAGTGGATTTTCAACCCGCCTACATTCGGA GGGGGCACTAAGGTCGAAATCAAG
서열번호 1010	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 2141	scFv (VH-링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWV RQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGRVTITADK STRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYFYGSSSWYFDV WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQ SPSFLSASVGDRVTITCRASSSVSSMHWYQQKPGKAPKP LIFATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATY YCQQWIFNPPTFGGGTKVEIK
서열번호 2142	DNA scFv (VH-링커-VL)	CAAGTGCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAG AAGCCAGGTTCCTCGGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCCT CGGGTTACACCTTCACCTCGTACAATATGCACTGGGT CCGCCAAGCTCCGGGACAAGGCCTGGAATGGATGGG AGCGATCTACCCCGGAAACGGCGACACGTCCTACAA CCCGAAGTTCAAGGGAAGAGTGACCATCACCGCCGA CAAGTCCACCCGCACCGCGTACATGGAGCTTAGCAG CCTGCGGAGCGAGGACACTGCCGTGTATTACTGCGCC CGGTCCTACTTCTATGGATCATCCTCGTGGTACTTCG ATGTCTGGGGCCAGGGGACCACCGTGACCGTGTCCA GCGGTGGCGGAGGCAGCGGCGGAGGAGGGTCTGGAG GAGGCGGCTCGGGGGGAGGGGGCTCGGATATCCAGC TGACCCAGAGCCCTTCCTTCCTGTCCGCTTCCGTGGG AGACAGAGTCACTATTACTTGTCGGGCCTCCTCATCC GTGTCATCCATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCGGGA AAGGCCCCAAAGCCCTTGATCTTTGCCACTTCCAACC TGGCATCCGGCGTGCCCTCGAGGTTCTCCGGGAGCGG TTCAGGGACCGAGTACACTCTGACCATTAGCAGCCTC CAGCCTGAGGACTTTGCCACCTACTACTGCCAGCAGT GGATTTTCAACCCGCCTACATTCGGAGGGGGCACTAA GGTCGAAATCAAG
서열번호 2143	전체 CAR 아미노산 서열	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGSS VKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYP GNGDTSYNPKFKGRVTITADKSTRTAYMELSSLRSEDT AVYYCARSYFYGSSSWYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRA SSSVSSMHWYQQKPGKAPKPLIFATSNLASGVPSRFSGS GSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQWIFNPPTFGGGTKV EIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF

[0723]

		SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 2144	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGG CTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACT CGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAGAAGCCAGGTTC CTCGGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCCTCGGGTTACACC TTCACCTCGTACAATATGCACTGGGTCCGCCAAGCTC CGGGACAAGGCCTGGAATGGATGGGAGCGATCTACC CCGGAAACGGCGACACGTCCTACAACCCGAAGTTCA AGGGAAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCC GCACCGCGTACATGGAGCTTAGCAGCCTGCGGAGCG AGGACACTGCCGTGTATTACTGCGCCCGGTCCTACTT CTATGGATCATCCTCGTGGTACTTCGATGTCTGGGGC CAGGGGACCACCGTGACCGTGTCCAGCGGTGGCGGA GGCAGCGGCGGAGGAGGGTCTGGAGGAGGCGGCTCG GGGGGAGGGGGCTCGGATATCCAGCTGACCCAGAGC CCTTCCTTCCTGTCCGCTTCCGTGGGAGACAGAGTCA CTATTACTTGTCGGGCCTCCTCATCCGTGTCATCCATG CACTGGTACCAGCAGAAGCCGGGAAAGGCCCCAAAG CCCTTGATCTTTGCCACTTCCAACCTGGCATCCGGCG TGCCCTCGAGGTTCTCCGGGAGCGGTTCAGGGACCGA GTACACTCTGACCATTAGCAGCCTCCAGCCTGAGGAC TTTGCCACCTACTACTGCCAGCAGTGGATTTTCAACC CGCCTACATTCGGAGGGGGCACTAAGGTCGAAATCA AGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGG CTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCG GAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCAT ACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTT GGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCT TTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGG AAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGA GGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTT CATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCG AACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTC CAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACG AACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGC TGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGC GGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTG TACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGA GGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGC ACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGC AGGCCCTGCCGCCTCGG
CD20-C8H1		
서열번호 2145 (Kabat)	HCDR1	RYNMH
서열번호 2146 (Kabat)	HCDR2	AIYPGNGDTSYSQKFKG
서열번호 2147 (Kabat)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
서열번호 2148 (Chothia)	HCDR1	GYTFTRY

[0724]

서열번호 2047 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
서열번호 2147 (Chothia)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
서열번호 2149 (IMGT)	HCDR1	GYTFTRYN
서열번호 2049 (IMGT)	HCDR2	IYPGNGDT
서열번호 2150 (IMGT)	HCDR3	ARSFFYGSSDWYFDV
서열번호 2151 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR1	GYTFTRYNMH
서열번호 2146 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR2	AIYPGNGDTSYSQKFKG
서열번호 2147 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
서열번호 2152	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYNMHW VRQAPGQRLEWMGAIYPGNGDTSYSQKFKGRVTITAD KSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSFFYGSSDWYFDV WGQGTTVTVSS
서열번호 2153	DNA VH	CAAGTCCAACTCGTCCAGTCAGGAGCAGAAGTCAAG AAACCAGGAGCATCCGTGAAAGTGTCGTGCAAAGCC TCTGGCTACACCTTCACCCGGTACAACATGCACTGGG TCAGACAGGCCCCGGGACAGCGGCTCGAGTGGATGG GTGCCATCTACCCCGGCAACGGGGACACCTCCTACTC CCAAAAGTTCAAGGGTCGCGTGACCATCACGGCGGA TAAGTCGGCCAGCACTGCGTACATGGAATTGTCATCC CTGCGCTCCGAGGATACCGCCGTGTATTACTGCGCGC GGTCCTTCTTCTACGGCTCCTCCGATTGGTACTTCGAC GTCTGGGGACAGGGAACTACCGTGACCGTGTCCTCC
서열번호 2154 (Kabat)	LCDR1	RASSSVNNMH
서열번호 2031 (Kabat)	LCDR2	ATSNLAS
서열번호 2055 (Kabat)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2155 (Chothia)	LCDR1	SSSVNN
서열번호 2034 (Chothia)	LCDR2	ATS
서열번호 2057 (Chothia)	LCDR3	WIFNPP
서열번호 2156 (IMGT)	LCDR1	SSVNN
서열번호 2034 (IMGT)	LCDR2	ATS
서열번호 2055 (IMGT)	LCDR3	QQWIFNPPT

[0725]

서열번호 2154 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR1	RASSSVNNMH
서열번호 2031 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR2	ATSNLAS
서열번호 2055 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2157	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASSSVNNMHWYQQK PDQSPKPLIYATSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTINSLE AEDAATYYCQQWIFNPPTFGQGTKLEIK
서열번호 2158	DNA VL	GAAATCGTGCTGACTCAGTCGCCGGACTTCCAAAGCG TGACCCCAAAGGAGAAGGTCACCATCACCTGTAGAG CCTCATCGTCCGTGAACAATATGCACTGGTACCAGCA GAAGCCGGACCAGTCCCCTAAGCCCCTGATCTACGCC ACTTCCAACCTGGCCTCCGGCGTGCCGTCGAGGTTCA GCGGCTCGGGCAGCGGGACCGACTACACCCTGACCA TCAACAGCCTTGAAGCTGAGGACGCCGCTACCTACTA CTGCCAGCAGTGGATTTTCAACCCTCCCACATTTGGA CAGGGCACTAAGCTGGAGATTAAG
서열번호 1010	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 2159	scFv (VH-링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYNMHW VRQAPGQRLEWMGAIYPGNGDTSYSQKFKGRVTITAD KSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSFFYGSSDWYFDV WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQ SPDFQSVTPKEKVTITCRASSSVNNMHWYQQKPDQSPK PLIYATSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTINSLEAEDAAT YYCQQWIFNPPTFGQGTKLEIK
서열번호 2160	DNA scFv (VH-링커-VL)	CAAGTCCAACTCGTCCAGTCAGGAGCAGAAGTCAAG AAACCAGGAGCATCCGTGAAAGTGTCGTGCAAAGCC TCTGGCTACACCTTCACCCGGTACAACATGCACTGGG TCAGACAGGCCCCGGGACAGCGGCTCGAGTGGATGG GTGCCATCTACCCCGGCAACGGGGACACCTCCTACTC CCAAAAGTTCAAGGGTCGCGTGACCATCACGGCGGA TAAGTCGGCCAGCACTGCGTACATGGAATTGTCATCC CTGCGCTCCGAGGATACCGCCGTGTATTACTGCGCGC GGTCCTTCTTCTACGGCTCCTCCGATTGGTACTTCGAC GTCTGGGGACAGGGAACTACCGTGACCGTGTCCTCCG GGGGGTGGCGGGAGCGGAGGGGGCGGAAGCGGGGGT GGAGGATCAGGAGGCGGAGGCTCCGAAATCGTGCTG ACTCAGTCGCCGGACTTCCAAAGCGTGACCCCAAAG GAGAAGGTCACCATCACCTGTAGAGCCTCATCGTCCG TGAACAATATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCGGACC AGTCCCCTAAGCCCCTGATCTACGCCACTTCCAACCT GGCCTCCGGCGTGCCGTCGAGGTTCAGCGGCTCGGGC AGCGGGACCGACTACACCCTGACCATCAACAGCCTT GAAGCTGAGGACGCCGCTACCTACTACTGCCAGCAG TGGATTTTCAACCCTCCCACATTTGGACAGGGCACTA AGCTGGAGATTAAG
서열번호 2161	전체 CAR 아미노산 서열	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFTRYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYP GNGDTSYSQKFKGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDT

[0726]

		AVYYCARSFFYGSSDWYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRA SSSVNNMHWYQQKPDQSPKPLIYATSNLASGVPSRFSG SGSGTDYTLTINSLEAEDAATYYCQQWIFNPPTFGQGTK LEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 2162	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGG CTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTCCAACT CGTCCAGTCAGGAGCAGAAGTCAAGAAACCAGGAGC ATCCGTGAAAGTGTCGTGCAAAGCCTCTGGCTACACC TTCACCCGGTACAACATGCACTGGGTCAGACAGGCCC CGGGACAGCGGCTCGAGTGGATGGGTGCCATCTACC CCGGCAACGGGGACACCTCCTACTCCCAAAAGTTCA AGGGTCGCGTGACCATCACGGCGGATAAGTCGGCCA GCACTGCGTACATGGAATTGTCATCCCTGCGCTCCGA GGATACCGCCGTGTATTACTGCGCGCGGTCCTTCTTC TACGGCTCCTCCGATTGGTACTTCGACGTCTGGGGAC AGGGAACTACCGTGACCGTGTCCTCCGGGGGTGGCG GGAGCGGAGGGGGCGGAAGCGGGGGTGGAGGATCA GGAGGCGGAGGCTCCGAAATCGTGCTGACTCAGTCG CCGGACTTCCAAAGCGTGACCCCAAAGGAGAAGGTC ACCATCACCTGTAGAGCCTCATCGTCCGTGAACAATA TGCACTGGTACCAGCAGAAGCCGGACCAGTCCCCTA AGCCCCTGATCTACGCCACTTCCAACCTGGCCTCCGG CGTGCCGTCGAGGTTCAGCGGCTCGGGCAGCGGGAC CGACTACACCCTGACCATCAACAGCCTTGAAGCTGAG GACGCCGCTACCTACTACTGCCAGCAGTGGATTTTCA ACCCTCCCACATTTGGACAGGGCACTAAGCTGGAGAT TAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCC GGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGT CCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTG CATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACA TTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCT GCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGT CGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCA TGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCT GTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCT GCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATG CTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACA ACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACG TGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGG GCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCC TGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAG CCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAA GAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCA GCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACAT GCAGGCCCTGCCGCCTCGG
CD20-C8H2		

[0727]

서열번호 2145 (Kabat)	HCDR1	RYNMH
서열번호 2146 (Kabat)	HCDR2	AIYPGNGDTSYSQKFKG
서열번호 2147 (Kabat)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
서열번호 2148 (Chothia)	HCDR1	GYTFTRY
서열번호 2047 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
서열번호 2147 (Chothia)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
서열번호 2149 (IMGT)	HCDR1	GYTFTRYN
서열번호 2049 (IMGT)	HCDR2	IYPGNGDT
서열번호 2150 (IMGT)	HCDR3	ARSFFYGSSDWYFDV
서열번호 2151 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR1	GYTFTRYNMH
서열번호 2146 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR2	AIYPGNGDTSYSQKFKG
서열번호 2147 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR3	
서열번호 2152	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYNMHW VRQAPGQRLEWMGAIYPGNGDTSYSQKFKGRVTITAD KSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSFFYGSSDWYFDV WGQGTTVTVSS
서열번호 2163	DNA VH	CAAGTGCAACTCGTCCAATCCGGCGCGGAAGTCAAA AAGCCTGGAGCCTCCGTCAAAGTGTCCTGCAAGGCCT CCGGTTACACTTTCACTCGCTACAACATGCATTGGGT GCGGCAGGCCCCGGGACAGCGCCTGGAATGGATGGG CGCAATCTACCCCGGCAACGGAGACACCTCCTATTCC CAAAAGTTCAAGGGAAGGGTCACAATCACGGCCGAC AAGAGCGCCTCAACTGCCTACATGGAGCTGAGCAGC CTCAGATCCGAAGATACCGCGGTGTACTACTGCGCCC GGAGCTTCTTCTACGGTTCGTCTGATTGGTACTTTGAC GTCTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACCGTGTCGTCC
서열번호 2154 (Kabat)	LCDR1	RASSSVNNMH
서열번호 2031 (Kabat)	LCDR2	ATSNLAS
서열번호 2055 (Kabat)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2155 (Chothia)	LCDR1	SSSVNN
서열번호 2034 (Chothia)	LCDR2	ATS

[0728]

서열번호 2057 (Chothia)	LCDR3	WIFNPP
서열번호 2156 (IMGT)	LCDR1	SSVNN
서열번호 2034 (IMGT)	LCDR2	ATS
서열번호 2055 (IMGT)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2154 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR1	RASSSVNNMH
서열번호 2031 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR2	ATSNLAS
서열번호 2055 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2164	VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASSSVNNMHWYQQK PGKAPKPLIYATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQ PEDFATYYCQQWIFNPPTFGQGTKLEIK
서열번호 2165	DNA VL	GACATCCAGCTTACCCAGTCGCCATCATTCCTGTCCG CATCAGTGGGTGATCGCGTGACCATTACCTGTCGGGC GTCCTCCTCCGTGAACAACATGCACTGGTACCAGCAG AAGCCGGGGAAGGCTCCCAAGCCTCTGATCTACGCC ACTAGCAATTTGGCCAGCGGCGTGCCTTCGAGATTCT CGGGGTCGGGCTCAGGAACCGAGTATACCCTGACCA TTTCCTCCCTCCAACCGGAGGACTTTGCTACTTACTAC TGCCAGCAGTGGATTTTCAACCCCCCGACTTTCGGAC AGGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
서열번호 1010	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 2166	scFv (VH-링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYNMHW VRQAPGQRLEWMGAIYPGNGDTSYSQKFKGRVTITAD KSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSFFYGSSDWYFDV WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQ SPSFLSASVGDRVTITCRASSSVNNMHWYQQKPGKAPK PLIYATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFAT YYCQQWIFNPPTFGQGTKLEIK
서열번호 2167	DNA scFv (VH-링커-VL)	CAAGTGCAACTCGTCCAATCCGGCGCGGAAGTCAAA AAGCCTGGAGCCTCCGTCAAAGTGTCCTGCAAGGCCT CCGGTTACACTTTCACTCGCTACAACATGCATTGGGT GCGGCAGGCCCCGGGACAGCGCCTGGAATGGATGGG CGCAATCTACCCCGGCAACGGAGACACCTCCTATTCC CAAAAGTTCAAGGGAAGGGTCACAATCACGGCCGAC AAGAGCGCCTCAACTGCCTACATGGAGCTGAGCAGC CTCAGATCCGAAGATACCGCGGTGTACTACTGCGCCC GGAGCTTCTTCTACGGTTCGTCTGATTGGTACTTTGAC GTCTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACCGTGTCGTCC GGTGGCGGAGGGAGCGGTGGAGGAGGCTCCGGGGG AGGAGGCAGCGGCGGGGGAGGCAGCGACATCCAGCT TACCCAGTCGCCATCATTCCTGTCCGCATCAGTGGGT GATCGCGTGACCATTACCTGTCGGGCGTCCTCCTCCG TGAACAACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCGGGGA

[0729]

		AGGCTCCCAAGCCTCTGATCTACGCCACTAGCAATTT GGCCAGCGGCGTGCCTTCGAGATTCTCGGGGTCGGGC TCAGGAACCGAGTATACCCTGACCATTTCCTCCCTCC AACCGGAGGACTTTGCTACTTACTACTGCCAGCAGTG GATTTTCAACCCCCCGACTTTCGGACAGGGCACCAAG CTGGAAATCAAG
서열번호 2168	전체 CAR 아미노산 서열	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFTRYNMHWVRQAPGQRLEWMGAIYP GNGDTSYSQKFKGRVTITADKSASTAYMELSSLRSEDT AVYYCARSFFYGSSDWYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRA SSSVNNMHWYQQKPGKAPKPLIYATSNLASGVPSRFSG SGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQWIFNPPTFGQGTK LEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 2169	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGG CTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACT CGTCCAATCCGGCGCGGAAGTCAAAAAGCCTGGAGC CTCCGTCAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGTTACACT TTCACTCGCTACAACATGCATTGGGTGCGGCAGGCCC CGGGACAGCGCCTGGAATGGATGGGCGCAATCTACC CCGGCAACGGAGACACCTCCTATTCCCAAAAGTTCAA GGGAAGGGTCACAATCACGGCCGACAAGAGCGCCTC AACTGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTCAGATCCGA AGATACCGCGGTGTACTACTGCGCCCGGAGCTTCTTC TACGGTTCGTCTGATTGGTACTTTGACGTCTGGGGCC AGGGAACCACCGTGACCGTGTCGTCCGGTGGCGGAG GGAGCGGTGGAGGAGGCTCCGGGGGAGGAGGCAGC GGCGGGGGAGGCAGCGACATCCAGCTTACCCAGTCG CCATCATTCCTGTCCGCATCAGTGGGTGATCGCGTGA CCATTACCTGTCGGGCGTCCTCCTCCGTGAACAACAT GCACTGGTACCAGCAGAAGCCGGGGAAGGCTCCCAA GCCTCTGATCTACGCCACTAGCAATTTGGCCAGCGGC GTGCCTTCGAGATTCTCGGGGTCGGGCTCAGGAACCG AGTATACCCTGACCATTTCCTCCCTCCAACCGGAGGA CTTTGCTACTTACTACTGCCAGCAGTGGATTTTCAAC CCCCCGACTTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAAATC AAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCG GCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCC GGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCA TACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATT TGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGC TTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCG GAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATG AGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGT TCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGC GAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCT CCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTG CTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGC GGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTG

[0730]

		TACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGA GGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGC ACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGC AGGCCCTGCCGCCTCGG
CD20-C8H3		
서열번호 2145 (Kabat)	HCDR1	RYNMH
서열번호 2146 (Kabat)	HCDR2	AIYPGNGDTSYSQKFKG
서열번호 2147 (Kabat)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
서열번호 2148 (Chothia)	HCDR1	GYTFTRY
서열번호 2047 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
서열번호 2147 (Chothia)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
서열번호 2149 (IMGT)	HCDR1	GYTFTRYN
서열번호 2049 (IMGT)	HCDR2	IYPGNGDT
서열번호 2150 (IMGT)	HCDR3	ARSFFYGSSDWYFDV
서열번호 2151 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR1	GYTFTRYNMH
서열번호 2146 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR2	AIYPGNGDTSYSQKFKG
서열번호 2147 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
서열번호 2170	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYNMHW VRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYSQKFKGRVTITAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSFFYGSSDWYFDV WGQGTTVTVSS
서열번호 2171	DNA VH	CAAGTGCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAG AAGCCTGGTTCCTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCGT CTGGCTACACCTTCACCCGGTACAATATGCACTGGGT CAGACAGGCGCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG GGCCATCTACCCTGGGAACGGCGACACTAGCTACTCC CAAAAGTTCAAGGGCCGCGTGACGATTACCGCCGAC AAGTCAACCAGCACTGCCTATATGGAGCTGAGCTCGC TTCGGAGCGAAGATACCGCCGTGTACTACTGCGCTCG GAGCTTCTTCTACGGGTCCTCGGATTGGTACTTCGAC GTCTGGGGCCAGGGGACTACTGTGACCGTGTCCTCC
서열번호 2154 (Kabat)	LCDR1	RASSSVNNMH
서열번호 2031 (Kabat)	LCDR2	ATSNLAS

[0731]

서열번호 2055 (Kabat)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2155 (Chothia)	LCDR1	SSSVNN
서열번호 2034 (Chothia)	LCDR2	ATS
서열번호 2057 (Chothia)	LCDR3	WIFNPP
서열번호 2156 (IMGT)	LCDR1	SSVNN
서열번호 2034 (IMGT)	LCDR2	ATS
서열번호 2055 (IMGT)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2154 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR1	RASSSVNNMH
서열번호 2031 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR2	ATSNLAS
서열번호 2055 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2157	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASSSVNNMHWYQQK PDQSPKPLIYATSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTINSLE AEDAATYYCQQWIFNPPTFGQGTKLEIK
서열번호 2172	DNA VL	GAAATCGTGCTGACCCAGTCCCCGGACTTTCAGTCAG TGACTCCCAAGGAGAAGGTCACCATTACTTGTCGCGC CTCCTCCTCGGTGAACAACATGCACTGGTACCAGCAG AAGCCGGACCAGTCCCCGAAGCCCCTGATCTATGCTA CCTCCAACTTGGCGTCCGGCGTGCCGTCAAGGTTCAG CGGATCGGGTTCCGGGACAGACTACACCCTGACTATT AACTCACTCGAGGCCGAGGATGCCGCCACCTACTACT GCCAGCAGTGGATCTTCAACCCTCCAACCTTCGGACA AGGAACCAAGCTGGAAATCAAG
서열번호 1010	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 2173	scFv (VH-링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYNMHW VRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYSQKFKGRVTITAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSFFYGSSDWYFDV WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQ SPDFQSVTPKEKVTITCRASSSVNNMHWYQQKPDQSPK PLIYATSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTINSLEAEDAAT YYCQQWIFNPPTFGQGTKLEIK
서열번호 2174	DNA scFv (VH-링커-VL)	CAAGTGCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAG AAGCCTGGTTCCTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCGT CTGGCTACACCTTCACCCGGTACAATATGCACTGGGT CAGACAGGCGCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG GGCCATCTACCCTGGGAACGGCGACACTAGCTACTCC CAAAAGTTCAAGGGCCGCGTGACGATTACCGCCGAC AAGTCAACCAGCACTGCCTATATGGAGCTGAGCTCGC TTCGGAGCGAAGATACCGCCGTGTACTACTGCGCTCG GAGCTTCTTCTACGGGTCCTCGGATTGGTACTTCGAC

[0732]

[0733]

		GTCTGGGGCCAGGGGACTACTGTGACCGTGTCCTCCG GGGGAGGAGGATCGGGCGGAGGCGGTTCGGGAGGC GGCGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCAGAAATCGTGCTG ACCCAGTCCCCGGACTTTCAGTCAGTGACTCCCAAGG AGAAGGTCACCATTACTTGTCGCGCCTCCTCCTCGGT GAACAACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCGGACCA GTCCCCGAAGCCCCTGATCTATGCTACCTCCAACTTG GCGTCCGGCGTGCCGTCAAGGTTCAGCGGATCGGGTT CCGGGACAGACTACACCCTGACTATTAACTCACTCGA GGCCGAGGATGCCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTG GATCTTCAACCCTCCAACCTTCGGACAAGGAACCAAG CTGGAAATCAAG
서열번호 2175	전체 CAR 아미노산 서열	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGSS VKVSCKASGYTFTRYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYP GNGDTSYSQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARSFFYGSSDWYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRA SSSVNNMHWYQQKPDQSPKPLIYATSNLASGVPSRFSG SGSGTDYTLTINSLEAEDAATYYCQQWIFNPPTFGQGTK LEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 2176	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGG CTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACT CGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAGAAGCCTGGTTCC TCCGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCGTCTGGCTACACCT TCACCCGGTACAATATGCACTGGGTCAGACAGGCGC CCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGGGCCATCTACC CTGGGAACGGCGACACTAGCTACTCCCAAAAGTTCA AGGGCCGCGTGACGATTACCGCCGACAAGTCAACCA GCACTGCCTATATGGAGCTGAGCTCGCTTCGGAGCGA AGATACCGCCGTGTACTACTGCGCTCGGAGCTTCTTC TACGGGTCCTCGGATTGGTACTTCGACGTCTGGGGCC AGGGGACTACTGTGACCGTGTCCTCCGGGGGAGGAG GATCGGGCGGAGGCGGTTCGGGAGGCGGCGGAAGCG GAGGCGGAGGTTCAGAAATCGTGCTGACCCAGTCCC CGGACTTTCAGTCAGTGACTCCCAAGGAGAAGGTCA CCATTACTTGTCGCGCCTCCTCCTCGGTGAACAACAT GCACTGGTACCAGCAGAAGCCGGACCAGTCCCCGAA GCCCCTGATCTATGCTACCTCCAACTTGGCGTCCGGC GTGCCGTCAAGGTTCAGCGGATCGGGTTCCGGGACA GACTACACCCTGACTATTAACTCACTCGAGGCCGAGG ATGCCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTGGATCTTCAA CCCTCCAACCTTCGGACAAGGAACCAAGCTGGAAAT CAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCC GGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGT CCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTG CATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACA TTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCT GCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGT CGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCA TGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCT

		GTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCT GCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATG CTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACA ACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACG TGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGG GCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCC TGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAG CCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAA GAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCA GCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACAT GCAGGCCCTGCCGCCTCGG
CD20-C8H4		
서열번호 2145 (Kabat)	HCDR1	RYNMH
서열번호 2146 (Kabat)	HCDR2	AIYPGNGDTSYSQKFKG
서열번호 2147 (Kabat)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
서열번호 2148 (Chothia)	HCDR1	GYTFTRY
서열번호 2047 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
서열번호 2147 (Chothia)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
서열번호 2149 (IMGT)	HCDR1	GYTFTRYN
서열번호 2049 (IMGT)	HCDR2	IYPGNGDT
서열번호 2150 (IMGT)	HCDR3	ARSFFYGSSDWYFDV
서열번호 2151 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR1	GYTFTRYNMH
서열번호 2146 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR2	AIYPGNGDTSYSQKFKG
서열번호 2147 (Chothia 및 Kabat 조합)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
서열번호 2170	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYNMHW VRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYSQKFKGRVTITAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSFFYGSSDWYFDV WGQGTTVTVSS
서열번호 2177	DNA VH	CAAGTCCAACTCGTCCAGTCTGGCGCAGAAGTCAAG AAGCCCGGAAGCTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCG TCGGGTTACACTTTCACCCGGTACAACATGCACTGGG TCAGACAGGCCCCTGGACAAGGACTGGAGTGGATGG GTGCCATCTACCCTGGAAACGGAGATACCTCCTACTC CCAAAAGTTCAAGGGGAGAGTGACCATTACCGCCGA CAAGTCAACTTCCACCGCTTACATGGAGCTCAGCTCC CTGCGGTCCGAAGATACTGCGGTGTACTATTGCGCTC

[0734]

		GCTCATTTTTCTACGGCTCATCGGATTGGTACTTCGAC GTCTGGGGACAGGGAACTACCGTGACCGTGTCCTCG
서열번호 2154 (Kabat)	LCDR1	RASSSVNNMH
서열번호 2031 (Kabat)	LCDR2	ATSNLAS
서열번호 2055 (Kabat)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2155 (Chothia)	LCDR1	SSSVNN
서열번호 2034 (Chothia)	LCDR2	ATS
서열번호 2057 (Chothia)	LCDR3	WIFNPP
서열번호 2156 (IMGT)	LCDR1	SSVNN
서열번호 2034 (IMGT)	LCDR2	ATS
서열번호 2055 (IMGT)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2154 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR1	RASSSVNNMH
서열번호 2031 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR2	ATSNLAS
서열번호 2055 (Chothia 및 Kabat 조합)	LCDR3	QQWIFNPPT
서열번호 2164	VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASSSVNNMHWYQQK PGKAPKPLIYATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQ PEDFATYYCQQWIFNPPTFGQGTKLEIK
서열번호 2178	DNA VL	GACATCCAGCTGACTCAGTCCCCGTCCTTCCTGTCCG CCTCCGTGGGGGACCGCGTGACGATTACTTGTCGGGC CTCCTCATCCGTGAACAACATGCATTGGTACCAGCAG AAGCCAGGAAAGGCACCGAAGCCGCTTATCTATGCC ACCTCGAATCTGGCCAGCGGAGTGCCTTCGAGGTTTA GCGGCTCCGGCTCCGGCACCGAGTACACTTTGACCAT TAGCAGCCTCCAGCCGGAGGACTTCGCCACATACTAC TGCCAGCAGTGGATCTTCAACCCCCCCCACCTTCGGCC AAGGAACCAAGCTGGAAATCAAG
서열번호 1010	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 2179	scFv (VH-링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYNMHW VRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYSQKFKGRVTITAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSFFYGSSDWYFDV WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQ SPSFLSASVGDRVTITCRASSSVNNMHWYQQKPGKAPK PLIYATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFAT YYCQQWIFNPPTFGQGTKLEIK

[0735]

[0736]

서열번호 2180	DNA scFv (VH-링커-VL)	CAAGTCCAACTCGTCCAGTCTGGCGCAGAAGTCAAG AAGCCCGGAAGCTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCG TCGGGTTACACTTTCACCCGGTACAACATGCACTGGG TCAGACAGGCCCCTGGACAAGGACTGGAGTGGATGG GTGCCATCTACCCTGGAAACGGAGATACCTCCTACTC CCAAAAGTTCAAGGGGAGAGTGACCATTACCGCCGA CAAGTCAACTTCCACCGCTTACATGGAGCTCAGCTCC CTGCGGTCCGAAGATACTGCGGTGTACTATTGCGCTC GCTCATTTTTCTACGGCTCATCGGATTGGTACTTCGAC GTCTGGGGACAGGGAACTACCGTGACCGTGTCCTCG GGGGGAGGAGGATCGGGCGGAGGCGGTTCGGGAGG CGGCGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCAGACATCCAGCT GACTCAGTCCCCGTCCTTCCTGTCCGCCTCCGTGGGG GACCGCGTGACGATTACTTGTCGGGCCTCCTCATCCG TGAACAACATGCATTGGTACCAGCAGAAGCCAGGAA AGGCACCGAAGCCGCTTATCTATGCCACCTCGAATCT GGCCAGCGGAGTGCCTTCGAGGTTTAGCGGCTCCGGC TCCGGCACCGAGTACACTTTGACCATTAGCAGCCTCC AGCCGGAGGACTTCGCCACATACTACTGCCAGCAGT GGATCTTCAACCCCCCCACCTTCGGCCAAGGAACCAA GCTGGAAATCAAG
서열번호 2181	전체 CAR 아미노산 서열	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGSS VKVSCKASGYTFTRYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYP GNGDTSYSQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARSFFYGSSDWYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRA SSSVNNMHWYQQKPGKAPKPLIYATSNLASGVPSRFSG SGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQWIFNPPTFGQGTK LEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
서열번호 2182	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGG CTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGTCCAACT CGTCCAGTCTGGCGCAGAAGTCAAGAAGCCCGGAAG CTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAAGCGTCGGGTTACACT TTCACCCGGTACAACATGCACTGGGTCAGACAGGCCC CTGGACAAGGACTGGAGTGGATGGGTGCCATCTACC CTGGAAACGGAGATACCTCCTACTCCCAAAAGTTCAA GGGGAGAGTGACCATTACCGCCGACAAGTCAACTTC CACCGCTTACATGGAGCTCAGCTCCCTGCGGTCCGAA GATACTGCGGTGTACTATTGCGCTCGCTCATTTTTCTA CGGCTCATCGGATTGGTACTTCGACGTCTGGGGACAG GGAACTACCGTGACCGTGTCCTCGGGGGGAGGGGGG AGCGGCGGAGGGGGCTCGGGCGGTGGAGGAAGCGG AGGCGGCGGTTCGGACATCCAGCTGACTCAGTCCCCG TCCTTCCTGTCCGCCTCCGTGGGGGACCGCGTGACGA TTACTTGTCGGGCCTCCTCATCCGTGAACAACATGCA TTGGTACCAGCAGAAGCCAGGAAAGGCACCGAAGCC GCTTATCTATGCCACCTCGAATCTGGCCAGCGGAGTG CCTTCGAGGTTTAGCGGCTCCGGCTCCGGCACCGAGT ACACTTTGACCATTAGCAGCCTCCAGCCGGAGGACTT CGCCACATACTACTGCCAGCAGTGGATCTTCAACCCC

		CCCACCTTCGGCCAAGGAACCAAGCTGGAAATCAAG ACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTC CTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGA GGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATAC CCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGG GCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTT CACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAA GAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGG CCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCAT GCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAAC TGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAG CCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAAC TCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGG ACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTAC AACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTAT AGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGC AAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACC GCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGG CCCTGCCGCCTCGG
CD20-C2		
서열번호 2183	VH	QVHLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTNYWMHW VKQRPGQGLEWIGFITPTTGYPEYNQKFKDKATLTADK SSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRKVGKGVYYALDY WGQGTSVTVSS
서열번호 2184	DNA VH	CAAGTGCATCTGCAGCAGTCGGGGGCCGAACTGGCA AAGCCAGGCGCCAGCGTGAAGATGAGCTGCAAGGCC TCCGGGTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGG TCAAGCAGCGCCCGGGCCAGGGACTCGAGTGGATCG GGTTCATCACGCCGACTACCGGCTACCCGGAGTATAA CCAGAAGTTCAAGGACAAGGCCACTCTGACTGCCGA CAAGTCCTCGTCTACCGCGTACATGCAACTGTCCTCA CTGACTTCGGAGGATTCCGCTGTGTACTACTGCGCGC GGAGGAAAGTCGGAAAGGGAGTGTACTATGCCCTGG ACTACTGGGGCCAGGGTACCAGCGTCACTGTGTCCTC C
서열번호 2185	VL	DILMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLAWYQQ KQGNSPQLLVYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINS LQTEDFGTYYCQHFWSSPWTFGGGTKLEIK
서열번호 2186	DNA VL	GACATTCTGATGACCCAGTCCCCTGCATCACTCTCCG CGTCCGTGGGAGAAACCGTGACCATCACGTGTAGAG CCTCCGGCAACATCCACAACTACCTGGCCTGGTACCA GCAGAAGCAGGGAAACTCGCCCCAACTGCTTGTGTA CAACACCAAGACCTTGGCTGACGGAGTGCCTTCCCGG TTCTCGGGTTCGGGATCAGGCACACAGTACTCCCTGA AAATCAATAGCCTCCAGACCGAAGATTTTGGAACCTA CTACTGCCAACACTTCTGGAGCTCCCCCTGGACTTTC GGAGGCGGTACCAAGCTCGAGATTAAG
CD20-C3		
서열번호 2187	VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTNYNLHW VKQTPGQGLEWIGAIYPGNYDTSYNQKFKGKATLTAD

[0737]

		KSSSTAYMLLSSLTSEDSAVYFCARVDFGHSRYWYFDV WGAGTTVTVSS
서열번호 2188	DNA VH	CAAGTGCAGCTGCAGCAGCCTGGTGCCGAGCTCGTG AAGCCGGGAGCGTCCGTGAAGATGAGCTGCAAAGCC TCGGGCTACACCTTCACCAATTACAACTTGCATTGGG TCAAGCAGACCCCGGGCCAGGGCCTCGAATGGATCG GAGCGATCTACCCCGGGAACTACGATACTAGCTACA ACCAGAAGTTCAAGGGAAAGGCCACCCTGACCGCCG ATAAGTCCTCATCCACCGCCTACATGCTGCTGTCCTC GCTGACTTCCGAGGACTCCGCTGTGTACTTCTGCGCC CGCGTGGACTTCGGACACAGCAGATATTGGTATTTTG ACGTCTGGGGCGCCGGGACTACCGTGACTGTGTCGTC C
서열번호 2189	VL	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRATSSVSSMNWYQQKP GSFPRPWIHATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEA EDAATYYCQQWTFNPPTFGAGAKLELK
서열번호 2190	DNA VL	CAAATTGTCCTGAGCCAGAGCCCGGCTATCCTGTCCG CCTCACCGGGCGAAAAGGTCACCATGACTTGTCGGG CCACTTCCTCCGTGTCATCCATGAACTGGTACCAGCA GAAGCCTGGCAGCTTCCCTCGGCCATGGATTCACGCC ACGTCAAACCTGGCATCGGGAGTGCCCGCAAGGTTCT CCGGGTCCGGCAGCGGAACATCCTACTCCCTCACCAT CTCGCGCGTGGAAGCGGAGGACGCTGCCACCTACTA CTGCCAACAGTGGACCTTCAACCCCCCCACCTTTGGA GCGGGAGCCAAGCTGGAACTTAAG
CD20-C5		
서열번호 2191	VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHW VKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNPKFKGKATLTADK SSRTAYIHLSSLTSEDSVVYYCARSYFYGSSSWYFDVW GAGTTVTVSS
서열번호 2192	DNA VH	CAAGTGCAGCTGCAGCAGCCGGGAGCAGAGCTCGTG AAGCCTGGAGCCTCAGTGAAGATGAGCTGCAAGGCC TCCGGTTACACCTTCACCTCCTACAACATGCACTGGG TCAAGCAGACCCCCGGACAAGGCCTGGAATGGATCG GCGCCATCTACCCGGGAAACGGGGACACCTCCTATA ACCCCAAGTTCAAGGGAAAAGCAACCCTGACCGCGG ACAAGTCCAGCAGAACTGCCTACATCCATCTTTCCTC GCTGACGTCCGAGGATTCCGTGGTGTACTACTGTGCC CGCTCCTACTTCTACGGGTCATCCTCGTGGTACTTCG ATGTCTGGGGCGCTGGAACCACCGTGACTGTGTCCTC C
서열번호 2193	VL	QIILSQSPAILSASPGEKVTLTCRASSSVSSMHWYQQKPG SSPKPWIFATSNLASGVPARFTGSGSGTSYSLTISRVEAE DAATYYCQQWIFNPPTFGGGTSLEIK
서열번호 2194	DNA VL	CAGATCATTCTGAGCCAGAGCCCGGCCATTCTGTCTG CCTCGCCTGGAGAAAAAGTCACCCTCACTTGCCGGGC CAGCTCCTCCGTGTCCTCAATGCACTGGTACCAGCAG AAGCCTGGCTCAAGCCCGAAGCCCTGGATCTTCGCCA CCTCCAATCTGGCGTCAGGAGTGCCCGCGAGGTTCAC TGGATCGGGGTCCGGCACATCGTATTCGCTCACCATT TCCCGGGTGGAGGCCGAGGACGCCGCTACTTACTACT GCCAACAGTGGATCTTCAACCCACCGACCTTTGGCGG AGGGACTTCCTTGGAAATCAAG

[0738]

[0739]

CD20-C6		
서열번호 2195	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKTSGYTFTSHGINWVKQ APRKGLKWMGWINTYTGEPTYGDDFKGRFAFSLETSA RTAYLQINNLKNEDTATYFCARYGNYEEPYAMDYWGQ GTSVTVSS
서열번호 2196	DNA VH	CAAATTCAGCTGGTGCAGTCGGGACCTGAGCTCAAG AAGCCCGGAGAAACCGTGAAGATCTCCTGCAAGACT TCCGGGTACACTTTTACTTCCCACGGCATCAACTGGG TCAAGCAGGCACCAAGGAAGGGGCTTAAGTGGATGG GCTGGATTAACACCTACACCGGCGAACCCACCTATGG CGATGACTTCAAAGGACGGTTCGCGTTCTCCCTCGAA ACCTCAGCAAGAACCGCGTATTTGCAAATCAACAAC CTGAAGAACGAGGACACCGCCACCTACTTCTGCGCCC GCTACGGAAATTACGAGGAACCTTACGCTATGGACT ACTGGGGCCAGGGCACTTCCGTGACTGTGTCGTCC
서열번호 2189	VL	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRATSSVSSMNWYQQKP GSFPRPWIHATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEA EDAATYYCQQWTFNPPTFGAGAKLELK
서열번호 2197	DNA VL	CAGATCGTGCTGAGCCAGAGCCCCGCCATCCTGAGC GCTTCCCCGGGAGAAAAGGTCACCATGACTTGCCGG GCCACTAGCAGCGTGTCCTCCATGAACTGGTACCAGC AGAAGCCGGGCTCCTTCCCTCGCCCCTGGATTCATGC CACCTCAAACCTGGCCAGCGGAGTGCCAGCCAGATT CTCGGGATCTGGATCGGGGACGTCCTACTCCCTCACC ATCTCGCGGGTGGAGGCCGAAGATGCCGCCACATAC TACTGTCAACAGTGGACCTTCAACCCGCCGACCTTTG GAGCGGGGGCCAAGCTGGAGCTGAAA
CD20-C7		
서열번호 2198	VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNIHWV KQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKS STTAFIHFSSLTSEDSVVYYCARSYFYGSDSWYFDVWG AGTTVTVSS
서열번호 2199	DNA VH	CAAGTGCAGCTTCAGCAGCCTGGGGCCGAACTCGTG AAGCCAGGAGCCTCCGTGAAGATGTCATGCAAAGCC TCCGGCTACACTTTTACCTCCTACAACATTCATTGGGT CAAGCAGACACCTGGCCAGGGCCTGGAATGGATTGG TGCAATCTACCCGGGCAACGGAGACACCTCGTACAA CCAGAAGTTTAAGGGGAAGGCCACCCTGACCGCGGA CAAGTCAAGCACTACCGCGTTCATTCACTTCTCGTCC TTGACCTCCGAGGATAGCGTGGTGTACTACTGCGCCC GCTCCTATTTCTACGGCTCCGATTCGTGGTACTTCGAC GTCTGGGGAGCCGGAACTACCGTGACCGTGTCCTCC
서열번호 2200	VL	QIILSQSPAILSASPGEKVTLTCRASSGVPSLHWYQQKPG SSPKPWIFATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAE DAATYYCQQWIFNPPTFGGGTSLEIK
서열번호 2201	DNA VL	CAAATCATCCTGAGCCAGAGCCCGGCCATCCTGTCGG CTTCACCCGGGGAAAAGGTCACGCTGACTTGCCGGG CCTCCTCCGGCGTGCCAAGCCTCCACTGGTACCAGCA AAAGCCTGGCTCGTCCCCCAAACCCTGGATTTTCGCC ACCTCCAACCTGGCTAGCGGAGTGCCGGCCAGATTCT CGGGTTCCGGGTCCGGCACCAGCTATTCTCTCACCAT CTCCCGGGTCGAGGCGGAGGACGCAGCGACTTACTA

		CTGTCAACAGTGGATCTTCAATCCGCCCACCTTCGGC GGAGGAACTTCCCTGGAAATCAAG
CD20-C8		
서열번호 2202	VH	QVQLLQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTRYNMHW VKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYSQKFKGKATLTADK SSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSFFYGSSDWYFDVW GAGTTVSVSS
서열번호 2203	DNA VH	CAAGTGCAGCTGCTGCAGCCCGGAGCCGAACTCGTG AAGCCGGGCGCATCCGTGAAAATGAGCTGCAAGGCG TCCGGTTACACCTTCACTCGCTACAACATGCACTGGG TCAAGCAGACCCCTGGACAAGGCCTGGAGTGGATTG GTGCTATCTACCCGGGAAACGGAGACACTAGCTACTC GCAGAAATTCAAGGGAAAGGCCACGCTGACCGCCGA TAAGTCCTCCTCCACTGCCTACATGCAACTCAGCTCA CTGACCTCAGAGGACTCGGCCGTGTACTACTGCGCGA GGTCCTTCTTCTACGGGTCCTCGGATTGGTACTTCGA CGTCTGGGGCGCCGGTACCACCGTGTCCGTGTCATCC
서열번호 2204	VL	QIVLSQSPAILSTSPGEKVTLTCRASSSVNNMHWYQQKP GSSPKPWIYATSNLASGVPSRFSGSGSGTSYSLTISRVEA EDAATYYCQQWIFNPPTFGAGTKLELK
서열번호 2205	DNA VL	CAGATCGTGCTGAGCCAGTCCCCGGCGATTCTGTCCA CCTCGCCTGGGGAAAAGGTCACCCTGACATGTAGAG CCTCCTCCTCCGTGAACAATATGCATTGGTATCAGCA GAAGCCAGGATCAAGCCCCAAGCCCTGGATCTATGC CACTTCGAACCTTGCCTCTGGAGTGCCCTCACGGTTC TCCGGCTCGGGATCGGGGACCAGCTACAGCTTGACTA TCTCCCGGGTGGAGGCTGAGGACGCCGCAACCTACT ACTGCCAGCAATGGATCTTCAACCCTCCGACTTTTGG GGCCGGAACCAAGCTGGAACTCAAG
CD20-3m		
서열번호 2206	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRDYYMAWV RQAPGKGLEWVASISYEGNPYYGDSVKGRFTISRDNAK STLYLQMSSLRAEDTAVYYCARHDHNNVDWFAYWGQ GTLVTV
서열번호 2207	DNA VH	CAAGTGCAGTTGGTGGAATCAGGAGGAGGTGTCGTG CAACCAGGAAGATCATTGAGGCTCTCATGCGCCGCC AGCGGATTCACCTTTCGGGATTACTACATGGCCTGGG TCCGCCAGGCCCCGGGGAAGGGACTGGAATGGGTGG CATCCATCTCGTACGAAGGGAACCCCTACTATGGGGA CTCCGTGAAGGGACGGTTCACCATCTCCCGGGACAAC GCCAAGTCCACCCTGTACCTTCAAATGTCCTCGCTGA GGGCGGAGGATACTGCTGTCTACTACTGTGCCCGCCA CGACCATAACAACGTGGACTGGTTCGCCTACTGGGGC CAGGGAACCCTCGTCACCGTGTCCTCG
서열번호 2208	VL	DIVMTQTPLSLSVTPGQPVSMSCKSSQSLLYSENKKNYL AWYLQKPGQSPQLLIFWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCQQYYNFPTFGQGTKLEIK
서열번호 2209	DNA VL	GACATTGTGATGACGCAGACTCCCCTGTCGCTCTCCG TGACCCCTGGCCAGCCCGTGTCGATGTCGTGCAAGAG CTCCCAGTCCCTGCTGTATTCCGAGAACAAGAAGAAT TACCTTGCGTGGTACCTCCAGAAGCCGGGGCAGAGC CCGCAGCTGCTGATTTTCTGGGCGTCCACTAGAGAGT

[0740]

		CTGGAGTGCCTGACCGGTTTAGCGGAAGCGGCTCCG GTACTGATTTCACCCTGAAAATCTCGCGCGTGGAAGC TGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCCAGCAGTACTAC AACTTCCCTACTTTCGGACAAGGAACCAAGCTGGAA ATCAAG
서열번호 1010	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 2210	scFv (VH-링커-VL)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRDYYMAWV RQAPGKGLEWVASISYEGNPYYGDSVKGRFTISRDNAK STLYLQMSSLRAEDTAVYYCARHDHNNVDWFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLS LSVTPGQPVSMSCKSSQSLLYSENKKNYLAWYLQKPGQ SPQLLIFWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCQQYYNFPTFGQGTKLEIK
CD20-3J		
서열번호 2211	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFRDYYMAW VRQAPGQRLEWMGSISYEGNPYYGDSVKGRVTITRDNS ASTLYMELSSLRSEDTAVYYCARHDHNNVDWFAYWG QGTLVTVSS
서열번호 2212	DNA VH	CAAGTCCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAG AAACCAGGAGCTTCCGTGAAAGTGTCGTGCAAAGCT TCAGGCTTCACCTTCCGCGACTATTACATGGCCTGGG TCCGCCAAGCGCCCGGACAGCGGCTGGAGTGGATGG GGTCCATTTCCTACGAGGGGAACCCCTACTATGGAGA TTCCGTGAAGGGCAGAGTGACGATCACTCGGGATAA CTCCGCCTCCACTCTCTACATGGAACTGTCCTCGCTTC GGAGCGAAGATACCGCGGTGTACTACTGCGCCCGCC ACGACCATAACAACGTGGACTGGTTCGCCTACTGGG GACAGGGGACCCTCGTGACCGTGTCCTCT
서열번호 2213	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSENKKNYL AWYQQKPGKVPKLLIFWASTRESGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDVATYYCQQYYNFPTFGQGTKLEIK
서열번호 2214	DNA VL	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGAGCTCGCTGTCCG CCTCCGTGGGAGACAGAGTGACAATCACTTGCAAGA GCAGCCAGTCACTGTTGTACTCCGAGAACAAGAAGA ACTACCTCGCCTGGTACCAGCAGAAGCCGGGAAAGG TCCCTAAGCTGCTGATCTTCTGGGCCAGCACTAGGGA GTCGGGAGTGCCGTCACGGTTCAGCGGATCGGGATC GGGTACCGACTTCACCCTGACTATCTCCTCCCTGCAA CCTGAGGACGTGGCCACCTACTACTGTCAGCAGTACT ACAATTTTCCCACCTTCGGCCAGGGTACCAAGCTGGA AATCAAG
서열번호 1010	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 2215	scFv (VH-링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFRDYYMAW VRQAPGQRLEWMGSISYEGNPYYGDSVKGRVTITRDNS ASTLYMELSSLRSEDTAVYYCARHDHNNVDWFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPS SLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSENKKNYLAWYQQKPG KVPKLLIFWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DVATYYCQQYYNFPTFGQGTKLEIK
CD20-3H5k1		
서열번호 2216	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFRDYYMAWV RQMPGKGLEWMGSISYEGNPYYGDSVKGQVTISRDNSI

[0741]

		STLYLQWSSLKASDTAMYYCARHDHNNVDWFAYWGQ GTLVTVSS
서열번호 2217	DNA VH	GAAGTCCAACTGGTGCAGTCAGGAGCAGAAGTCAAA AAACCAGGAGAAAGCCTCAAGATCAGCTGCAAGGGC TCGGGTTTCACCTTCCGGGACTACTATATGGCCTGGG TCAGACAGATGCCGGGAAAGGGACTGGAATGGATGG GGTCAATCAGCTACGAGGGCAACCCCTACTACGGAG ACTCCGTGAAGGGACAGGTCACAATCTCCCGGGACA ACTCGATTTCCACTCTGTATCTGCAATGGAGCTCCCT CAAGGCCTCCGACACTGCGATGTACTACTGTGCGCGG CATGACCACAACAATGTGGATTGGTTCGCCTACTGGG GACAGGGAACCCTCGTGACCGTGTCCAGC
서열번호 2213	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSENKKNYL AWYQQKPGKVPKLLIFWASTRESGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDVATYYCQQYYNFPTFGQGTKLEIK
서열번호 2218	DNA VL	GATATCCAAATGACCCAGTCGCCCTCCTCACTCTCCG CCTCCGTGGGAGATCGCGTGACCATTACTTGCAAGAG CTCGCAGTCCCTGCTGTACTCCGAGAACAAGAAGAA CTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAAGT GCCGAAGCTGCTTATCTTTTGGGCCTCGACCAGGGAA AGCGGAGTGCCGTCACGCTTCTCCGGCTCCGGGTCTG GCACCGACTTCACTCTGACTATTTCCTCCCTGCAACCT GAGGACGTGGCTACCTACTACTGCCAGCAGTACTACA ACTTCCCTACCTTCGGCCAAGGGACGAAGCTGGAGAT CAAG
서열번호 1010	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 2219	scFv (VH-링커-VL)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFRDYYMAWV RQMPGKGLEWMGSISYEGNPYYGDSVKGQVTISRDNSI STLYLQWSSLKASDTAMYYCARHDHNNVDWFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCKSSQSLLYSENKKNYLAWYQQKPGK VPKLLIFWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED VATYYCQQYYNFPTFGQGTKLEIK
CD20-3H5k3		
서열번호 2216	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFRDYYMAWV RQMPGKGLEWMGSISYEGNPYYGDSVKGQVTISRDNSI STLYLQWSSLKASDTAMYYCARHDHNNVDWFAYWGQ GTLVTVSS
서열번호 2220	DNA VH	GAAGTGCAGTTGGTCCAATCAGGCGCAGAAGTGAAG AAACCCGGAGAATCATTGAAGATTTCGTGCAAAGGA AGCGGGTTCACATTCCGCGATTACTACATGGCGTGGG TCAGACAGATGCCGGGAAAGGGACTCGAGTGGATGG GGTCCATCAGCTACGAAGGAAACCCTTACTACGGGG ACTCCGTGAAGGGCCAGGTCACCATCTCCCGCGACA ACTCAATCTCCACTCTGTATCTGCAATGGTCGAGCCT CAAGGCCTCTGATACTGCGATGTACTACTGCGCTCGG CATGACCACAACAACGTGGACTGGTTCGCTTACTGGG GACAGGGTACCCTTGTGACCGTGTCCTCC
서열번호 2221	VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSENKKNYL AWYQQKPGQAPRLLIFWASTRESGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDLAVYYCQQYYNFPTFGQGTKLEIK
서열번호 2222	DNA VL	GAGATCGTGATGACTCAGTCCCCTGCCACCCTCTCGC TGTCCCCCGGGGAGAGGGCCACGCTGTCCTGCAAGA

[0742]

[0743]

		GCTCCCAGTCACTGCTGTATTCCGAAAACAAGAAGA ACTACCTCGCCTGGTACCAACAGAAGCCGGGACAGG CCCCGCGGCTTCTGATCTTCTGGGCCTCCACTCGGGA GTCCGGCATTCCGGCCCGCTTCTCCGGCTCGGGGAGC GGAACTGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGC CAGAGGACCTCGCAGTGTACTACTGTCAACAGTACTA CAATTTCCCCACCTTTGGCCAGGGTACCAAGCTGGAG ATTAAG
서열번호 1010	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 2223	scFv (VH-링커-VL)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFRDYYMAWV RQMPGKGLEWMGSISYEGNPYYGDSVKGQVTISRDNSI STLYLQWSSLKASDTAMYYCARHDHNNVDWFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPAT LSLSPGERATLSCKSSQSLLYSENKKNYLAWYQQKPGQ APRLLIFWASTRESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDL AVYYCQQYYNFPTFGQGTKLEIK
CD20-Ofa		
서열번호 1120 (Kabat)	HCDR1	DYAMH
서열번호 2224 (Kabat)	HCDR2	TISWNSGSIGYADSVKG
서열번호 2225 (Kabat)	HCDR3	DIQYGNYYYGMDV
서열번호 2226 (Chothia)	HCDR1	GFTFNDY
서열번호 2227 (Chothia)	HCDR2	SWNSGS
서열번호 2225 (Chothia)	HCDR3	DIQYGNYYYGMDV
서열번호 2228 (IMGT)	HCDR1	GFTFNDYA
서열번호 2229 (IMGT)	HCDR2	ISWNSGSI
서열번호 2230 (IMGT)	HCDR3	AKDIQYGNYYYGMDV
서열번호 2231	VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWV RQAPGKGLEWVSTISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNA KKSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIQYGNYYYGMDV WGQGTTVTVSS
서열번호 2232	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCGGGGGGAGGATTGGTG CAGCCGGGCAGAAGCCTGCGGCTCTCATGTGCCGCCT CCGGCTTCACCTTTAACGACTACGCAATGCACTGGGT CAGACAGGCTCCTGGGAAGGGCCTGGAATGGGTGTC CACCATTTCCTGGAACTCCGGGAGCATCGGCTACGCT GACTCCGTGAAGGGCCGCTTCACGATTAGCCGCGATA ACGCGAAAAAGAGCCTGTACCTCCAAATGAACTCCC TGCGGGCCGAAGATACCGCCCTTTACTACTGCGCGAA GGACATTCAGTATGGAAACTACTACTACGGAATGGA CGTCTGGGGACAGGGGACCACAGTGACCGTGTCAAG C
서열번호 2233 (Kabat)	LCDR1	RASQSVSSYLA

서열번호 1287 (Kabat)	LCDR2	DASNRAT
서열번호 2234 (Kabat)	LCDR3	QQRSNWPIT
서열번호 2235 (Chothia)	LCDR1	SQSVSSY
서열번호 2236 (Chothia)	LCDR2	DAS
서열번호 2237 (Chothia)	LCDR3	RSNWPI
서열번호 2238 (IMGT)	LCDR1	QSVSSY
서열번호 2236 (IMGT)	LCDR2	DAS
서열번호 2234 (IMGT)	LCDR3	QQRSNWPIT
서열번호 2239	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEP EDFAVYYCQQRSNWPITFGQGTRLEIK
서열번호 2240	DNA VL	GAAATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCACTTTGTCAC TGTCCCCCGGCGAAAGAGCCACTCTGTCCTGCCGGGC ATCGCAGTCCGTGTCGTCCTACCTGGCCTGGTACCAG CAAAAGCCCGGACAAGCCCCTCGCCTTCTCATCTACG ACGCCTCCAATCGCGCGACCGGAATCCCGGCCAGGTT CTCCGGGAGCGGTTCAGGCACTGACTTCACCCTGACC ATCTCGTCCCTGGAGCCGGAGGATTTCGCCGTGTATT ACTGCCAGCAGCGGTCCAACTGGCCCATCACCTTCGG CCAAGGGACTCGGCTCGAAATCAAG
서열번호 1010	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 2241	scFv (VH-링커-VL)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWV RQAPGKGLEWVSTISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNA KKSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIQYGNYYYGMDV WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQ SPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YYCQQRSNWPITFGQGTRLEIK
서열번호 2242	DNA scFv (VH-링커-VL)	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCGGGGGGAGGATTGGTG CAGCCGGGCAGAAGCCTGCGGCTCTCATGTGCCGCCT CCGGCTTCACCTTTAACGACTACGCAATGCACTGGGT CAGACAGGCTCCTGGGAAGGGCCTGGAATGGGTGTC CACCATTTCCTGGAACTCCGGGAGCATCGGCTACGCT GACTCCGTGAAGGGCCGCTTCACGATTAGCCGCGATA ACGCGAAAAAGAGCCTGTACCTCCAAATGAACTCCC TGCGGGCCGAAGATACCGCCCTTTACTACTGCGCGAA GGACATTCAGTATGGAAACTACTACTACGGAATGGA CGTCTGGGGACAGGGGACCACAGTGACCGTGTCAAG CGGCGGTGGAGGATCTGGCGGAGGAGGTTCCGGTGG CGGTGGATCGGGAGGGGGAGGATCGGAAATCGTGCT GACCCAGAGCCCAGCCACTTTGTCACTGTCCCCCGGC GAAAGAGCCACTCTGTCCTGCCGGGCATCGCAGTCCG TGTCGTCCTACCTGGCCTGGTACCAGCAAAAGCCCGG ACAAGCCCCTCGCCTTCTCATCTACGACGCCTCCAAT CGCGCGACCGGAATCCCGGCCAGGTTCTCCGGGAGC

[0744]

		GGTTCAGGCACTGACTTCACCCTGACCATCTCGTCCC TGGAGCCGGAGGATTTCGCCGTGTATTACTGCCAGCA GCGGTCCAACTGGCCCATCACCTTCGGCCAAGGGACT CGGCTCGAAATCAAG
CD20-3		
서열번호 2243	VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFRDYYMAWV RQAPKKGLEWVASISYEGNPYYGDSVKGRFTISRNNAK STLYLQMNSLRSEDTATYYCARHDHNNVDWFAYWGQ GTLVTVSS
서열번호 2244	VL	DIVMTQTPSSQAVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSENKKNY LAWYQQKPGQSPKLLIFWASTRESGVPDRFIGSGSGTDF TLTISSVQAEDLAVYYCQQYYNFPTFGSGTKLEIK
서열번호 1010	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
서열번호 2245	scFv (VH-링커-VL)	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFRDYYMAWV RQAPKKGLEWVASISYEGNPYYGDSVKGRFTISRNNAK STLYLQMNSLRSEDTATYYCARHDHNNVDWFAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPSS QAVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSENKKNYLAWYQQKPG QSPKLLIFWASTRESGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAE DLAVYYCQQYYNFPTFGSGTKLEIK
CD20-8aBBz		
서열번호 2246	VH	EVQLQQSGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHW VKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTAD KSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFFDV WGAGTTVTVSS
서열번호 2247	DNA VH	GAGGTGCAACTGCAGCAGTCAGGAGCAGAACTGGTC AAGCCGGGCGCATCCGTCAAGATGAGCTGCAAGGCC TCAGGATACACCTTCACTTCATACAACATGCACTGGG TCAAGCAGACGCCTGGGCAGGGGCTGGAGTGGATCG GTGCCATCTACCCCGGAAACGGCGACACCTCCTACAA CCAGAAGTTCAAGGGAAAGGCCACCCTCACCGCTGA TAAGTCCAGCAGCACCGCCTACATGCAACTGTCGTCC CTGACTTCGGAGGACAGCGCTGACTACTATTGCGCCC GCTCTAATTACTACGGTTCCTCCTACTGGTTCTTCGAC GTGTGGGGCGCGGGTACCACTGTGACTGTCTCCAGC
서열번호 2248	VL	DIVLTQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKK PGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVE AEDAATYYCQQWSFNPPTFGGGTKLEIK
서열번호 2249	DNA VL	GACATCGTGCTCACTCAGTCGCCCGCCATTCTGAGCG CTAGCCCCGGCGAAAAGGTCACCATGACCTGTAGAG CGTCATCCTCGGTGAACTACATGGACTGGTACCAGAA GAAGCCGGGATCGAGCCCTAAGCCATGGATCTACGC CACATCCAATCTGGCGTCCGGCGTGCCGGCCCGGTTC AGCGGGAGCGGCTCAGGCACCTCCTATTCCCTCACCA TCTCGAGAGTGGAGGCTGAGGATGCAGCCACGTACT ACTGTCAGCAGTGGTCGTTCAACCCCCCAACCTTTGG TGGTGGAACCAAGCTGGAAATCAAG
서열번호 2250	링커	GSTSGGGSGGGSGGGGSS
서열번호 2251	scFv (VH-링커-VL)	DIVLTQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKK PGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVE AEDAATYYCQQWSFNPPTFGGGTKLEIKGSTSGGGSGG GSGGGGSSEVQLQQSGAELVKPGASVKMSCKASGYTF

[0745]

		TSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKG KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGS SYWFFDVWGAGTTVTVSS
서열번호 2252	DNA scFv (VH-링커- VL)	GACATCGTGCTCACTCAGTCGCCCGCCATTCTGAGCG CTAGCCCCGGCGAAAAGGTCACCATGACCTGTAGAG CGTCATCCTCGGTGAACTACATGGACTGGTACCAGAA GAAGCCGGGATCGAGCCCTAAGCCATGGATCTACGC CACATCCAATCTGGCGTCCGGCGTGCCGGCCCGGTTC AGCGGGAGCGGCTCAGGCACCTCCTATTCCCTCACCA TCTCGAGAGTGGAGGCTGAGGATGCAGCCACGTACT ACTGTCAGCAGTGGTCGTTCAACCCCCCAACCTTTGG TGGTGGAACCAAGCTGGAAATCAAGGGAAGCACCTC CGGCGGAGGTTCCGGAGGAGGGTCCGGAGGCGGAGG CAGCTCCGAGGTGCAACTGCAGCAGTCAGGAGCAGA ACTGGTCAAGCCGGGCGCATCCGTCAAGATGAGCTG CAAGGCCTCAGGATACACCTTCACTTCATACAACATG CACTGGGTCAAGCAGACGCCTGGGCAGGGGCTGGAG TGGATCGGTGCCATCTACCCCGGAAACGGCGACACCT CCTACAACCAGAAGTTCAAGGGAAAGGCCACCCTCA CCGCTGATAAGTCCAGCAGCACCGCCTACATGCAACT GTCGTCCCTGACTTCGGAGGACAGCGCTGACTACTAT TGCGCCCGCTCTAATTACTACGGTTCCTCCTACTGGTT CTTCGACGTGTGGGGCGCGGGTACCACTGTGACTGTC TCCAGC

[0746]

[0747] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 **표 9**에 열거된 임의의 중쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3을 포함한다. 구현예에서, 항원 결합 도메인은 LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3을 추가로 포함한다. 구현예에서, 항원 결합 도메인은 **표 9**에 열거된 LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3 아미노산 서열을 포함한다.

[0748] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 **표 9**에 열거된 임의의 경쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3 중 1개, 2개, 또는 전부 및 **표 9**에 열거된 임의의 중쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3 중 1개, 2개, 또는 전부를 포함한다.

[0749] 일부 구현예에서, CDR은 Kabat 넘버링 체계, Chothia 넘버링 체계, 또는 이의 조합에 따라 정의된다.

[0750] **CD22 CAR 및 CD22 결합 서열**

[0751] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR 또는 CAR-발현 세포는 CD22 CAR-발현 세포(예를 들어, 인간 CD22에 결합하는 CAR 분자 발현하는 세포)이다. 일부 구현예에서, CD22 CAR-발현 세포는 본원에 참조로 포함되는 WO2016/164731 및 PCT/US2017/055627에 따른 항원 결합 도메인을 포함한다. 예시적인 CD22 결합 서열 또는 CD22 CAR 서열은 예를 들어, WO2016/164731의 표 6A, 6B, 7A, 7B, 7C, 8A, 8B, 9A, 9B, 10A, 및 10B, 및 PCT/US2017/055627의 표 6 내지 10에 개시되어 있다. 일부 구현예에서, CD22 결합 서열 또는 CD22 CAR 서열은 PCT/US2017/055627 또는 WO2016/164731에 개시된 CD20 CAR의 CDR, 가변 영역, scFv, 또는 전장 서열을 포함한다.

[0752] 구현예에서, CAR 분자는 CD22에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다(CD22 CAR). 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 인간 CD22를 표적화한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 본원에 기재된 바와 같은 단일쇄 Fv 서열을 포함한다.

[0753] 예시적인 인간 CD22 CAR의 서열은 하기에 제공된다. 일부 구현예에서, 인간 CD22 CAR은 CAR22-65이다.

[0754] *예시적인 인간 CD22 CAR scFv 서열*

[0755] EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARV
RLQDGNSWSDAFDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSN
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVL (서열번호 2253)

[0756] *예시적인 인간 CD22 CAR 중쇄 가변 영역*

[0757] EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARV
RLQDGNSWSDAFDVWGQGTMVTVSS (서열번호 2254)

[0758] *예시적인 인간 CD22 CAR 경쇄 가변 영역*

[0759] QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVF

GTGTQLTVL (서열번호 2255)

표 10

CD22 CAR(CAR22-65)의 예시적인 중쇄 가변 도메인 CDR

후보	HCDR1	서열번호	HCDR2	서열번호	HCDR3	서열번호
CAR22-65 조합	GDSMLSNSDTWN	2256	RTYHRSTWYDDYASSVRG	2258	VRLQDGNSWSDAFDV	2259
CAR22-65 Kabat	SNSDTWN	2257	RTYHRSTWYDDYASSVRG	2258	VRLQDGNSWSDAFDV	2259

[0760]

표 11

CD22 CAR(CAR22-65)의 예시적인 경쇄 가변 도메인 CDR. 이 표의 LC CDR 서열은 Kabat 또는 조합 정의하에 동일한 서열을 갖는다.

후보	LCDR1	서열번호	LCDR2	서열번호	LCDR3	서열번호
CAR22-65 조합	TGTSSDVGGYNYVS	2260	DVSNRPS	2261	SSYTSSSTLYV	2262

[0761]

[0762] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 **표 10**에 열거된 임의의 중쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3을 포함한다. 구현예에서, 항원 결합 도메인은 LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3을 추가로 포함한다. 구현예에서, 항원 결합 도메인은 **표 11**에 열거된 LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3 아미노산 서열을 포함한다.

[0763] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 **표 11**에 열거된 임의의 경쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3 중 1개, 2개, 또는 전부 및 **표 10**에 열거된 임의의 중쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3 중 1개, 2개, 또는 전부를 포함한다.

[0764] 일부 구현예에서, CDR은 Kabat 넘버링 체계, Chothia 넘버링 체계, 또는 이의 조합에 따라 정의된다.

[0765] scFv에서 VL 및 VH 도메인이 나타나는 순서는 다를 수 있고(즉, VL-VH, 또는 VH-VL 배향), 각각의 서브유닛이 서열 GGGGS(서열번호 1039)를 포함하는 "G4S"(서열번호 1039) 서브유닛의 1, 2, 3 또는 4개 카피 중 임의의 카피(예를 들어, $(G4S)_3$(서열번호 1011) 또는 $(G4S)_4$(서열번호 1010))가 가변 도메인과 연결되어 scFv 도메인 전체를 생성할 수 있다. 대안적으로, CAR 구성체는 예를 들어, 서열 GSTSGSGKPGSGEGSTKG(서열번호 2263)를 포함하는 링커를 포함할 수 있다. 대안적으로, CAR 구성체는 예를 들어, 서열 LAEAAAK(서열번호 2264)를 포함하는 링커를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, CAR 구성체는 VL과 VH 도메인 사이에 링커를 포함하지 않는다.

[0766] 이들 클론은 모두 CD3제타 쇄로부터 유래된 공동자극 도메인의 신호 도메인 내에 Q/K 잔기 변경을 포함하였다.

[0767] **RNA 형질감염**

[0768] 시험관내 전사된 RNA CAR 분자를 생성하는 방법이 본원에 개시된다. 본 발명은 또한 세포에 직접 형질주입될 수 있는 CAR 구성체 암호화 RNA 구성체를 포함한다. 형질주입에 사용하기 위한 mRNA를 생성하는 방법은 특수하게 설계된 프라이머를 이용한 주형의 시험관내 전사(IVT)에 이은 polyA 첨가를 수반하여, 3' 및 5' 미번역 서열("UTR"), 5' 캡 및/또는 내부 리보솜 진입 부위(IRES), 발현될 핵산, 및 일반적으로 50~2000개 염기 길이의 polyA 테일(서열번호 1468)을 포함하는 구성체를 생성할 수 있다. 이렇게 생성된 RNA는 다양한 종류의 세포를 효율적으로 형질감염시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 주형은 CAR 구성체에 대한 서열을 포함한다.

[0769] 일부 구현예에서, CAR 분자는 메신저 RNA(mRNA)에 의해 암호화된다. 일부 구현예에서, CAR 분자를 암호화하는 mRNA는 CAR-발현 세포(예를 들어, CAR T 세포 또는 CAR-발현 NK 세포)의 생성을 위해 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포에 도입된다.

[0770] 일부 구현예에서, 시험관내 전사된 RNA CAR은 일시적 형질감염의 형태로 세포에 도입될 수 있다. RNA는 폴리머라제 연쇄 반응(PCR)으로 생성된 주형을 이용한 시험관내 전사에 의해 생성된다. 임의의 공급원으로부터의 관심

DNA는 적절한 프라이머 및 RNA 폴리머라제를 사용하여 PCR에 의해 시험관내 mRNA 합성을 위한 주형으로 직접 변환될 수 있다. DNA의 공급원은 예를 들어 게놈 DNA, 플라스미드 DNA, 파지 DNA, cDNA, 합성 DNA 서열, 또는 임의의 다른 적절한 DNA 공급원일 수 있다. 목적하는 시험관내 전사용 주형은 본 발명의 CAR이다. 예를 들어, RNA CAR을 위한 주형은 항종양 항체의 단일쇄 가변 도메인을 포함하는 세포외 영역; 힌지 영역, 막관통 도메인(예를 들어, CD8a의 막관통 도메인); 및 예를 들어 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 세포질 영역을 포함한다.

[0771] 일부 구현예에서, PCR에 사용되는 DNA는 오픈 리딩 프레임을 포함한다. DNA는 유기체 게놈의 천연 DNA 서열로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산은 5' 및/또는 3' 비번역 영역(UTR)의 일부 또는 전부를 포함할 수 있다. 핵산은 엑손 및 인트론을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, PCR에 사용되는 DNA는 인간 핵산 서열이다. 일부 구현예에서, PCR에 사용되는 DNA는 5' 및 3' UTR을 포함하는 인간 핵산 서열이다. 대안적으로 DNA는 천연 유기체에서 정상적으로는 발현되지 않는 인공 DNA 서열일 수 있다. 예시적인 인공 DNA 서열은, 함께 라이게이션되어 융합 단백질을 암호화하는 오픈 리딩 프레임을 형성하는 유전자의 부분을 포함하는 서열이다. 함께 라이게이션되는 DNA의 부분은 단일 유기체로부터 또는 둘 이상의 유기체로부터 유래될 수 있다.

[0772] PCR은 형질감염에 사용되는 mRNA의 시험관내 전사를 위한 주형을 생성하기 위해 사용된다. PCR을 수행하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. PCR에 사용하기 위한 프라이머는 PCR을 위한 주형으로서 사용될 DNA의 영역에 실질적으로 상보적인 영역을 갖도록 설계된다. 본원에서 사용되는 "실질적으로 상보적인"은 프라이머 서열의 대부분의 또는 모든 염기가 상보적이거나 하나 이상의 염기가 비상보적이거나 불일치하는 뉴클레오티드의 서열을 나타낸다. 실질적으로 상보적인 서열은 PCR에 사용되는 어닐링 조건하에, 의도된 DNA 표적과 어닐링 또는 혼성화될 수 있다. 프라이머는 DNA 주형의 임의의 부분에 실질적으로 상보적이도록 설계될 수 있다. 예를 들어 프라이머는 5' 및 3' UTR을 포함하는, 세포에서 정상적으로 전사되는 핵산의 부분(오픈 리딩 프레임)을 증폭하도록 설계될 수 있다. 프라이머는 또한 특정 관심 도메인을 암호화하는 핵산의 부분을 증폭하도록 설계될 수 있다. 일부 구현예에서, 프라이머는 5' 및 3' UTR의 전부 또는 일부를 포함하는 인간 cDNA의 암호화 영역을 증폭하도록 설계된다. PCR에 유용한 프라이머는 당업계에 잘 알려진 합성 방법에 의해 생성될 수 있다. "정방향 프라이머"는 증폭될 DNA 서열의 업스트림에 있는 DNA 주형 상의 뉴클레오티드에 실질적으로 상보적인 뉴클레오티드의 영역을 포함하는 프라이머이다. "업스트림"은 암호화 가닥과 관련하여 증폭될 DNA 서열에 대해 5' 위치를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. "역방향 프라이머"는 증폭될 DNA 서열의 다운스트림에 있는 이중가닥 DNA 주형에 실질적으로 상보적인 뉴클레오티드의 영역을 포함하는 프라이머이다. "다운스트림"은 암호화 가닥과 관련하여 증폭될 DNA 서열에 대해 3' 위치를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다.

[0773] PCR에 유용한 임의의 DNA 폴리머라제가 본원에 개시된 방법에 사용될 수 있다. 시약 및 폴리머라제는 여러 공급처로부터 상업적으로 입수 가능하다.

[0774] 안정성 및/또는 번역 효율을 촉진하는 능력을 갖는 화학 구조도 사용될 수 있다. RNA는 바람직하게 5' 및 3' UTR을 갖는다. 일부 구현예에서, 5' UTR은 1 내지 3000개 뉴클레오티드 길이이다. 암호화 영역에 부가되는 5' 및 3' UTR 서열의 길이는 UTR의 상이한 영역에 어닐링하는 PCR용 프라이머의 설계를 비롯한(이에 한정되지 않음) 상이한 방법에 의해 변경될 수 있다. 이러한 접근법을 사용하여, 당업자는 전사된 RNA의 형질감염 후 최적 번역 효율을 달성하는 데 필요한 5' 및 3' UTR 길이를 수정할 수 있다.

[0775] 5' 및 3' UTR은 관심 핵산에 대한 천연, 내인성 5' 및 3' UTR일 수 있다. 대안적으로, 관심 핵산에 내인성이 아닌 UTR 서열이 정방향 및 역방향 프라이머에 해당 UTR 서열을 통합시켜 부가되거나 주형의 임의의 다른 변형에 의해 부가될 수 있다. 관심 핵산에 내인성이 아닌 UTR 서열의 사용은 RNA의 안정성 및/또는 번역 효율을 수정하는 데 유용할 수 있다. 예를 들어, 3' UTR 서열의 AU-풍부 요소는 mRNA의 안정성을 감소시킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 따라서, 3' UTR은 당업계에 잘 알려진 UTR의 특성에 기초하여 전사 RNA의 안정성을 증가시키도록 선택되거나 설계될 수 있다.

[0776] 일부 구현예에서, 5' UTR은 내인성 핵산의 Kozak 서열을 포함할 수 있다. 대안적으로, 관심 핵산에 내인성이 아닌 5' UTR이 전술한 바와 같이 PCR에 의해 부가되는 경우, 5' UTR 서열을 부가함으로써 공통 Kozak 서열이 재설계될 수 있다. Kozak 서열은 일부 RNA 전사체의 번역 효율을 증가시킬 수 있지만, 모든 RNA에 대해 효율적인 번역을 가능하게 하기 위해 필요한 것으로 보이지는 않는다. 많은 mRNA에 있어서 Kozak 서열에 대한 요건은 당업계에 알려져 있다. 다른 구현예에서, 5' UTR은 RNA 게놈이 세포에서 안정한 RNA 바이러스의 5' UTR일 수 있다. 다른 구현예에서, mRNA의 엑소뉴클레아제 분해를 지연시키기 위해 다양한 뉴클레오티드 유사체가 3' 또는 5' UTR에 사용될 수 있다.

[0777] 유전자 클로닝 필요 없이 DNA 주형으로부터 RNA 합성을 가능하게 하기 위해, 전사될 서열의 업스트림 DNA 주형에 전사 프로모터가 부착되어야 한다. RNA 폴리머라제에 대한 프로모터로서 기능하는 서열이 정방향 프라이머의 5' 말단에 부가되는 경우, RNA 폴리머라제 프로모터는 전사될 오픈 리딩 프레임의 업스트림 PCR 산물에 통합된다. 일부 구현예에서, 프로모터는 본원의 다른 곳에 기술된 바와 같은 T7 폴리머라제 프로모터이다. 다른 유용한 프로모터는 T3 및 SP6 RNA 폴리머라제 프로모터를 포함하나 이에 한정되지 않는다. T7, T3, 및 SP6 프로모터에 대한 공통 뉴클레오티드 서열은 당업계에 알려져 있다.

[0778] 일부 구현예에서, mRNA는 세포에서 리보솜 결합, 번역의 개시, 및 mRNA의 안정성을 결정하는 5' 말단 상의 캡 및 3' poly(A) 테일 둘 다를 갖는다. 원형 DNA 주형, 예를 들어 플라스미드 DNA에서, RNA 폴리머라제는 진핵 세포에서의 발현에 적합하지 않은 긴 콘카타머 생성물을 생성한다. 3' UTR의 말단에서 선형화된 플라스미드 DNA의 전사는 전사 후에 폴리아데닐화되는 경우에도 진핵 형질감염에 효과적이지 않은 정상 크기의 mRNA를 초래한다.

[0779] 선형 DNA 주형에서, 파지 T7 RNA 폴리머라제는 주형의 마지막 염기를 넘어서 전사체의 3' 말단을 연장할 수 있다(Schenborn and Mierendorf, Nuc Acids Res., 13:6223-36 (1985); Nacheva and Berzal-Herranz, Eur. J. Biochem., 270:1485-65 (2003)).

[0780] polyA/T 스트레치를 DNA 주형에 통합하는 통상적인 방법은 분자 클로닝이다. 그러나, 플라스미드 DNA에 통합된 polyA/T 서열은 플라스미드 불안정성을 유발할 수 있으며, 이는 박테리아 세포에서 얻은 플라스미드 DNA 주형이 종종 결실 및 기타 이상으로 심하게 오염되는 이유이다. 이로 인해 클로닝 절차가 어려워지고 시간이 많이 소요될 뿐만 아니라 신뢰할 수 없는 경우가 많다. 이러한 이유 때문에, 클로닝 없이 polyA/T 3' 스트레치로 DNA 주형을 구성할 수 있는 방법이 매우 바람직하다.

[0781] 전사 DNA 주형의 polyA/T 분절은 100T 테일(서열번호 1469)과 같은 폴리T 테일(크기는 50~5000T일 수 있음(서열번호 1470))을 포함하는 역방향 프라이머를 사용하여 PCR 중에 생성되거나, DNA 라이게이션 또는 시험관내 재조합을 비롯한(이에 한정되지 않음) 임의의 다른 방법에 의해 PCR 후에 생성될 수 있다. poly(A) 테일은 또한 RNA에 안정성을 제공하고 RNA 분해를 감소시킨다. 일반적으로, poly(A) 테일의 길이는 전사된 RNA의 안정성과 양(+)의 상관관계가 있다. 일부 구현예에서, poly(A) 테일은 100 내지 5000개 아데노신(서열번호 1471)이다.

[0782] RNA의 poly(A) 테일은 E. 콜라이 polyA 폴리머라제(E-PAP)와 같은 poly(A) 폴리머라제를 사용하여 시험관내 전사 후 추가로 연장될 수 있다. 일부 구현예에서, poly(A) 테일의 길이를 100개 뉴클레오티드에서 300 내지 400개 뉴클레오티드(서열번호 1472)로 증가시키면 RNA의 번역 효율은 약 2배 증가된다. 또한, 3' 말단에 다른 화학기를 부착하면 mRNA 안정성을 증가시킬 수 있다. 이러한 부착은 변형/인공 뉴클레오티드, 압타머, 및 다른 화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, poly(A) 폴리머라제를 사용하여 poly(A) 테일에 ATP 유사체를 통합할 수 있다. ATP 유사체는 RNA의 안정성을 더욱 증가시킬 수 있다.

[0783] 5' 캡이 또한 RNA 분자에 안정성을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법에 의해 생성된 RNA는 5' 캡을 포함한다. 5' 캡은 당업계에 알려지고 본원에 설명된 기술을 이용해 제공된다(Cougot, et al., Trends in Biochem. Sci., 29:436-444 (2001); Stepinski, et al., RNA, 7:1468-95 (2001); Elango, et al., Biochim. Biophys. Res. Commun., 330:958-966 (2005)).

[0784] 본원에 개시된 방법에 의해 생성된 RNA는 또한 내부 리보솜 진입 부위(IRES) 서열을 포함할 수 있다. IRES 서열은 mRNA에 대한 캡-독립적 리보솜 결합을 개시하고 번역 개시를 촉진하는 임의의 바이러스 서열, 염색체 서열, 또는 인공적 설계 서열일 수 있다. 당, 펩티드, 지질, 단백질, 항산화제, 및 계면활성제와 같이 세포 투과성 및 생존능을 촉진하는 인자를 함유할 수 있는, 세포 전기천공에 적합한 임의의 용질이 포함될 수 있다.

[0785] RNA는 여러 다양한 방법, 예를 들어 전기천공(Amaxa Nucleofector-II(Amaxa Biosystems, Cologne, Germany), ECM 830(BTX)(Harvard Instruments, Boston, Mass.) 또는 Gene Pulser II(BioRad, Denver, Colo.), Multiporator(Eppendort, Hamburg Germany)), 리포펙션을 이용한 양이온성 리포솜 매개 형질감염, 폴리머 캡슐화, 펩티드 매개 형질감염, 또는 "유전자 총"과 같은 생물학적 입자 전달 시스템을 비롯한(이에 한정되지 않음) 상업적으로 이용 가능한 방법 중 임의의 방법을 사용하여 표적 세포 내로 도입될 수 있다(예를 들어, 문헌 [Nishikawa, et al. Hum Gene Ther., 12(8):861-70 (2001)] 참조).

[0786] ***비바이러스성 전달 방법***

[0787] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR 분자를 암호화하는 핵산을 세포 또는 조직 또는 대상체 내로 전달하기 위해 비바이러스성 방법이 사용될 수 있다.

[0788] 일부 구현예에서, 비바이러스성 방법은 트랜스포존(전위 요소라고도 함)의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 트랜스포존은 게놈 내 위치에 자신을 삽입할 수 있는 DNA 조각, 예를 들어 자기복제가 가능하고 자신의 카피를 게놈에 삽입할 수 있는 DNA 조각, 또는 보다 긴 핵산에서 스플라이싱되어 게놈 내 다른 위치에 삽입될 수 있는 DNA 조각이다. 예를 들어, 트랜스포존은 전위를 위한 유전자를 플랭킹하는 역위 반복으로 이루어진 DNA 서열을 포함한다.

[0789] 트랜스포존을 이용한 예시적인 핵산 전달 방법은 슬리핑 뷰티 트랜스포존 시스템(SBTS) 및 피기백(piggyBac)(PB) 트랜스포존 시스템을 포함한다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 문헌[Aronovich et al. Hum. Mol. Genet. 20.R1(2011):R14-20; Singh et al. Cancer Res. 15(2008):2961-2971; Huang et al. Mol. Ther. 16(2008):580-589; Grabundzija et al. Mol. Ther. 18(2010):1200-1209; Kebriaei et al. Blood. 122.21(2013):166; Williams. Molecular Therapy 16.9(2008):1515-16; Bell et al. Nat. Protoc. 2.12(2007):3153-65; 및 Ding et al. Cell. 122.3(2005):473-83] 참조.

[0790] SBTS는 다음의 2가지 구성요소를 포함한다: 1) 이식유전자를 함유하는 트랜스포존 및 2) 트랜스포사제 효소의 공급원. 트랜스포사제는 트랜스포존을 운반체 플라스미드(또는 다른 공여체 DNA)로부터 숙주 세포 염색체/게놈과 같은 표적 DNA로 전위시킬 수 있다. 예를 들어 트랜스포사제는 운반체 플라스미드/공여체 DNA에 결합하고, 플라스미드로부터 트랜스포존(이식유전자(들) 포함)을 절단하고, 이를 숙주 세포의 게놈에 삽입한다. 예를 들어, 상기 문헌[Aronovich et al.] 참조.

[0791] 예시적인 트랜스포존은 pT2 기반 트랜스포존을 포함한다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 문헌[Grabundzija et al. Nucleic Acids Res. 41.3(2013):1829-47; 및 Singh et al. Cancer Res. 68.8(2008): 2961-2971] 참조. 예시적인 트랜스포사제는 Tc1/마리너형 트랜스포사제, 예를 들어 SB10 트랜스포사제 또는 SB11 트랜스포사제(예를 들어, 사이토메갈로바이러스 프로모터로부터 발현될 수 있는 과활성 트랜스포사제)를 포함한다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 문헌[Aronovich et al.; Kebriaei et al.; 및 Grabundzija et al.] 참조.

[0792] SBTS를 사용하면 이식유전자, 예를 들어 본원에 기재된 CAR 분자를 암호화하는 핵산의 효율적인 통합 및 발현이 가능하다. 예를 들어 SBTS와 같은 트랜스포존 시스템을 사용하여 본원에 기재된 CAR 분자를 안정적으로 발현하는 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포를 생성하는 방법이 본원에 제공된다.

[0793] 본원에 기재된 방법에 따르면, 일부 구현예에서, SBTS 구성요소를 포함하는 하나 이상의 핵산, 예를 들어 플라스미드가 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)에 전달된다. 예를 들어 핵산(들)은 핵산(예를 들어, 플라스미드 DNA) 전달의 표준 방법, 예를 들어 본원에 기재된 방법, 예를 들어 전기천공, 형질감염, 또는 리포펙션에 의해 전달된다. 일부 구현예에서, 핵산은 이식유전자, 예를 들어 본원에 기재된 CAR 분자를 암호화하는 핵산을 포함하는 트랜스포존을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 이식유전자(예를 들어, 본원에 기재된 CAR 분자를 암호화하는 핵산)뿐만 아니라 트랜스포사제 효소를 암호화하는 핵산 서열도 포함하는 트랜스포존을 포함한다. 다른 구현예에서, 2종의 핵산을 갖는 시스템, 예를 들어 이중 플라스미드 시스템(예를 들어, 제1 플라스미드는 이식유전자를 포함하는 트랜스포존을 포함하고, 제2 플라스미드는 트랜스포사제 효소를 암호화하는 핵산 서열을 포함함)이 제공된다. 예를 들어, 제1 및 제2 핵산은 숙주 세포 내로 공동 전달된다.

[0794] 일부 구현예에서, SBTS를 이용한 유전자 삽입과 뉴클레아제(예를 들어, 징크 핑거 뉴클레아제(ZFN), 전사 활성자-유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN), CRISPR/Cas 시스템, 또는 조작된 메가뉴클레아제 재조작된 호밍 엔도뉴클레아제)를 이용한 유전자 편집의 조합을 사용하여 본원에 기재된 CAR 분자를 발현하는 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포가 생성된다.

[0795] 일부 구현예에서, 비바이러스성 전달 방법의 사용은 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포의 재프로그래밍, 및 대상체 내로의 세포의 직접 주입을 가능하게 한다. 비바이러스성 벡터의 장점은 환자 집단을 충족시키는 데 필요한 충분한 양의 생산에 대한 용이성 및 상대적으로 낮은 비용, 보관 중의 안정성, 및 면역원성의 결여를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0796] **CAR 분자를 암호화하는 핵산 구성체**

[0797] 본 발명은 또한 본원에 기재된 하나 이상의 CAR 구성체를 암호화하는 핵산 분자를 제공한다. 일부 구현예에서, 핵산 분자는 메신저 RNA 전사체로서 제공된다. 일부 구현예에서, 핵산 분자는 DNA 구성체로서 제공된다.

[0798] 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명은 CAR 분자를 암호화하는 단리된 핵산 분자에 관한 것으로, CAR 분자는 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 자극 도메인, 예를 들어 공동자극 신호전달 도메인 및/또는 1차 신호전달 도메

인, 예를 들어 제타 쇄를 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함한다.

[0799] 목적하는 분자를 암호화하는 핵산 서열은 당업계에 알려진 재조합 방법을 사용하여, 예를 들어 해당 유전자를 발현하는 세포로부터 라이브러리를 스크리닝하거나, 해당 유전자를 포함하는 것으로 알려진 벡터로부터 해당 유전자를 유도하거나, 표준 기술을 사용하여 해당 유전자를 함유하는 세포 및 조직으로부터 직접 단리함으로써 수득될 수 있다. 대안적으로, 관심 유전자는 클로닝되기 보다는 합성에 의해 생성될 수 있다.

[0800] 본 발명은 또한 본 발명의 DNA가 삽입되는 벡터를 제공한다. 렌티바이러스와 같은 레트로바이러스로부터 유래된 벡터는 딸세포에서의 이식유전자의 장기적이고 안정적인 통합 및 그 증식을 가능하게 하므로 장기적인 유전자 전달을 달성하는 데 적합한 도구이다. 렌티바이러스 벡터는 간세포와 같은 비증식성 세포의 형질도입을 가능하게 할 수 있다는 점에서 뮤린 백혈병 바이러스와 같은 종양-레트로바이러스로부터 유래된 벡터에 비해 추가적인 장점을 갖는다. 렌티바이러스 벡터는 또한 낮은 면역원성의 추가 장점을 갖는다. 레트로바이러스 벡터는 예를 들어 감마레트로바이러스 벡터일 수도 있다. 감마레트로바이러스 벡터는 예를 들어 프로모터, 패키징 신호(Ψ), 프라이머 결합 부위(PBS), 하나 이상(예를 들어, 2개)의 긴 말단 반복(LTR), 및 관심 이식유전자, 예를 들어 CAR 분자를 암호화하는 유전자를 포함할 수 분자 있다. 감마레트로바이러스 벡터에는 gag, pol, 및 env와 같은 바이러스 구조 유전자가 결여되어 있을 수 있다. 예시적인 감마레트로바이러스 벡터는 뮤린 백혈병 바이러스(MLV), 비장-병소 형성 바이러스(SFFV), 및 골수증식성 육종 바이러스(MPSV), 및 이들로부터 유래된 벡터를 포함한다. 다른 감마레트로바이러스 벡터는 예를 들어 문헌[Tobias Maetzig et al., "Gammaretroviral Vectors: Biology, Technology and Application" Viruses. 2011 Jun; 3(6): 677-713]에 기재되어 있다.

[0801] 일부 구현예에서, 본 발명의 목적하는 CAR 분자를 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터는 아데노바이러스 벡터(A5/35)이다. 일부 구현예에서, CAR IL-15R/IL-15를 암호화하는 핵산의 발현은 트랜스포존, 예컨대 슬리핑 뷰티, CRISPR, CAS9, 및 징크 핑거 뉴클레아제를 사용하여 달성될 수 있다. 본원에 참조로 포함되는 문헌[June et al. 2009 *Nature Reviews Immunology* 9.10: 704-716] 참조.

[0802] 간략히 요약하면, 천연 또는 합성 핵산 CAR의 발현은 일반적으로, CAR 폴리펩티드 또는 그 일부를 암호화하는 핵산을 프로모터에 작동 가능하게 연결하고 구성체를 발현 벡터에 통합함으로써 달성된다. 벡터는 복제 및 통합 진핵생물에 적합할 수 있다. 전형적인 클로닝 벡터는 전사 및 번역 종결인자, 개시 서열, 및 목적하는 핵산 서열의 발현 조절에 유용한 프로모터를 포함한다.

[0803] 본 발명의 발현 구성체는 또한 표준 유전자 전달 프로토콜을 사용하여 핵산 면역화 및 유전자 치료에 사용될 수 있다. 유전자 전달 방법은 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 5,399,346호, 5,580,859호, 5,589,466호 참조. 일부 구현예에서, 본 발명은 유전자 치료 벡터를 제공한다.

[0804] 핵산은 여러 유형의 벡터에 클로닝될 수 있다. 예를 들어, 핵산은 플라스미드, 파지미드, 파지 유도체, 동물 바이러스, 및 코스미드를 비롯한(이에 한정되지 않음) 벡터에 클로닝될 수 있다. 특히 관심 있는 벡터는 발현 벡터, 복제 벡터, 프로브 생성 벡터, 및 시퀀싱 벡터를 포함한다.

[0805] 또한, 발현 벡터는 바이러스 벡터의 형태로 세포에 제공될 수 있다. 바이러스 벡터 기술은 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 문헌[Sambrook et al., 2012, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, volumes 1-4, Cold Spring Harbor Press, NY], 및 기타 바이러스학 및 분자생물학 매뉴얼에 기재되어 있다. 벡터로서 유용한 바이러스는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스, 헤르페스 바이러스, 및 렌티바이러스를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일반적으로, 적합한 바이러스는 적어도 하나의 유기체에서 기능적인 복제 기점, 프로모터 서열, 편리한 제한 엔도뉴클레아제 부위, 및 하나 이상의 선별 마커를 포함한다(예를 들어, WO 01/96584호; WO 01/29058호; 및 미국 특허 6,326,193호).

[0806] 포유류 세포 내로 유전자를 전달하기 위한 다수의 바이러스 기반 시스템이 개발된 바 있다. 예를 들어 레트로바이러스는 유전자 전달 시스템을 위한 편리한 플랫폼을 제공한다. 선택된 유전자는 당업계에 알려진 기술을 이용해 벡터에 삽입되고 레트로바이러스 입자에 패키징될 수 있다. 이어서, 재조합 바이러스는 단리되고, 생체내 또는 생체외에서 대상체의 세포로 전달될 수 있다. 다수의 레트로바이러스 시스템이 당업계에 알려져 있다. 일부 구현예에서, 아데노바이러스 벡터가 사용된다. 다수의 아데노바이러스 벡터가 당업계에 알려져 있다. 일부 구현예에서, 렌티바이러스 벡터가 사용된다.

[0807] 추가의 프로모터 요소, 예를 들어 인핸서는 전사 개시의 빈도를 조절한다. 다수의 프로모터가 시작 부위의 다운스트림에도 기능적 요소를 포함하는 것으로 나타났지만, 일반적으로 프로모터 요소는 시작 부위의 30~110 bp 업스트림 영역에 위치한다. 프로모터 요소 사이의 간격은 흔히 탄력적이므로, 요소들이 역전되거나 서로에 대해

이동할 때 프로모터 기능은 보존된다. 티미딘 키나제(tk) 프로모터에서, 활성이 감소하기 시작하기 전에 프로모터 요소 사이의 간격을 50 bp까지 늘릴 수 있다. 프로모터에 따라, 개별 요소들이 협동적으로 또는 독립적으로 기능하여 전사를 활성화할 수 있는 것으로 보인다.

[0808] 포유류 T 세포에서 CAR 이식유전자를 발현할 수 있는 프로모터의 예로는 EF1a 프로모터가 있다. 고유 EF1a 프로모터는 아미노아실 tRNA의 리보솜으로의 효소적 전달을 담당하는 신장 인자-1 복합체의 알파 서브유닛의 발현을 유도한다. EF1a 프로모터는 포유류 발현 플라스미드에서 광범위하게 사용되었으며, 렌티바이러스 벡터에 클로닝된 이식유전자로부터 CAR 발현을 유도하는 데 효과적인 것으로 나타났다. 예를 들어, 문헌[Milone et al., Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009)] 참조.

[0809] 프로모터의 또 다른 예로는 극초기 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터 서열이 있다. 이 프로모터 서열은 이 서열에 작동 가능하게 연결된 임의의 폴리뉴클레오티드 서열의 높은 수준의 발현을 유도할 수 있는 강력한 항시적 프로모터 서열이다. 그러나, 액틴 프로모터, 미오신 프로모터, 신장 인자-1α 프로모터, 헤모글로빈 프로모터, 및 크레아틴 키나제 프로모터와 같은(이에 한정되지 않음) 인간 유전자 프로모터, 및 시미안 바이러스 40(SV40) 초기발현 프로모터, 마우스 유방 종양 바이러스(MMTV), 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 긴 말단 반복부(LTR) 프로모터, MoMuLV 프로모터, 조류 백혈병 바이러스 프로모터, 엡스타인바(Epstein-Barr) 바이러스 극초기 발현 프로모터, 라우스 육종 바이러스 프로모터를 비롯한(이에 한정되지 않음) 다른 항시적 프로모터 서열이 또한 사용될 수 있다. 또한, 본 발명은 항시적 프로모터의 사용에 한정되지 않아야 한다. 유도성 프로모터도 본 발명의 일부로서 고려된다. 유도성 프로모터의 사용은 발현이 요망되는 경우 작동 가능하게 연결된 폴리뉴클레오티드 서열의 발현을 활성화할 수 있거나, 또는 발현이 요망되지 않는 경우 발현을 비활성화할 수 있는 분자 스위치를 제공한다. 유도성 프로모터의 예는 메탈로티오닌 프로모터, 글루코코르티코이드 프로모터, 프로게스테론 프로모터, 및 테트라사이클린 프로모터를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0810] 프로모터의 또 다른 예는 포스포글리세레이트 키나제(PGK) 프로모터이다. 구현예에서, 절단된 PGK 프로모터(예를 들어, 야생형 PGK 프로모터 서열에 비해 하나 이상, 예를 들어 1, 2, 5, 10, 100, 200, 300, 또는 400개의 뉴클레오티드 결실을 갖는 PGK 프로모터)가 바람직할 수 있다. 예시적 PGK 프로모터의 뉴클레오티드 서열이 아래에 제공된다.

[0811] *예시적인 WT PGK 프로모터*

[0812] ACCCCTCTCTCCAGCCACTAAGCCAGTTGCTCCCTCGGCTGACGGCTGCACGCGAGGCCTCCGAACGTCTTACGCCTTGTGGCGCGCCCGTCCTTGTCCCGG
GTGTGATGGCGGGGTGTGGGGCGGAGGGCGTGGCGGGGAAGGGCCGGCGACGAGAGCCGCGCGGGACGACTCGTCGGCGATAACCGGTGTCGGGTAGCGCCA
GCCGCGCGACGGTAACGAGGGACCGCGACAGGCAGACGCTCCCATGATCACTCTGCACGCCGAAGGCAAATAGTGCAGGCCGTGCGGCGCTTGGCGTTCCTT
GGAAGGGCTGAATCCCCGCCTCGTCCTTCGCAGCGGCCCCCCGGGTGTTCCCATCGCCGCTTCTAGGCCCACTGCGACGCTTGCCTGCACTTCTTACACGCT
CTGGGTCCCAGCCGCGGCGACGCAAAGGGCCTTGGTGCGGGTCTCGTCGGCGCAGGGACGCGTTTGGGTCCCGACGGAACCTTTTCCGCGTTGGGGTTGGGG
CACCATAAGCT

[0813] (서열번호 1473)

[0814] *예시적인 절단된 PGK 프로모터:*

[0815] PGK100:

[0816] ACCCCTCTCTCCAGCCACTAAGCCAGTTGCTCCCTCGGCTGACGGCTGCACGCGAGGCCTCCGAACGTCTTACGCCTTGTGGCGCGCCCGTCCTTGTCCCGG
GTGTGATGGCGGGGTG

[0817] (서열번호 1474)

[0818] PGK200:

[0819] ACCCCTCTCTCCAGCCACTAAGCCAGTTGCTCCCTCGGCTGACGGCTGCACGCGAGGCCTCCGAACGTCTTACGCCTTGTGGCGCGCCCGTCCTTGTCCCGG
GTGTGATGGCGGGGTGTGGGGCGGAGGGCGTGGCGGGGAAGGGCCGGCGACGAGAGCCGCGCGGGACGACTCGTCGGCGATAACCGGTGTCGGGTAGCGCCA
GCCGCGCGACGGTAACG

[0820] (서열번호 1475)

[0821] PGK300:

[0822] ACCCCTCTCTCCAGCCACTAAGCCAGTTGCTCCCTCGGCTGACGGCTGCACGCGAGGCCTCCGAACGTCTTACGCCTTGTGGCGCGCCCGTCCTTGTCCCGG

GTGTGATGGCGGGGTGTGGGGCGGAGGGCGTGGCGGGGAAGGGCCGGCGACGAGAGCCGCGCGGGACGACTCGTCGGCGATAACCGGTGTCGGGTAGCGCCA
GCCGCGCGACGGTAACGAGGGACCGCGACAGGCAGACGCTCCCATGATCACTCTGCACGCCGAAGGCAAATAGTGCAGGCCGTGCGGCGCTTGGCGTTCCTT
GGAAGGGCTGAATCCCCG

[0823] (서열번호 1476)

[0824] PGK400:

[0825] ACCCCTCTCTCCAGCCACTAAGCCAGTTGCTCCCTCGGCTGACGGCTGCACGCGAGGCCTCCGAACGTCTTACGCCTTGTGGCGCGCCCGTCCTTGTCCCGG
GTGTGATGGCGGGGTGTGGGGCGGAGGGCGTGGCGGGGAAGGGCCGGCGACGAGAGCCGCGCGGGACGACTCGTCGGCGATAACCGGTGTCGGGTAGCGCCA
GCCGCGCGACGGTAACGAGGGACCGCGACAGGCAGACGCTCCCATGATCACTCTGCACGCCGAAGGCAAATAGTGCAGGCCGTGCGGCGCTTGGCGTTCCTT
GGAAGGGCTGAATCCCCGCCTCGTCCTTCGCAGCGGCCCCCCGGGTGTTCCCATCGCCGCTTCTAGGCCCACTGCGACGCTTGCCTGCACTTCTTACACGCT
CTGGGTCCCAGCCG

[0826] (서열번호 1477)

[0827] 또한, 벡터는 예를 들어 분비를 용이하게 하기 위한 신호 서열, 폴리아데닐화 신호 및 전사 종결인자(예를 들어, 소 성장 호르몬(BGH) 유전자 유래), 에피솜 복제 및 원핵생물에서의 복제를 가능하게 하는 요소(예를 들어, SV40 원점 및 ColE1 또는 당업계에 알려져 있는 다른 것) 및/또는 선택을 가능하게 하기 위한 요소(예를 들어, 암피실린 저항성 유전자 및/또는 제오신 마커)를 포함할 수 있다.

[0828] CAR 폴리펩티드 또는 그 일부의 발현을 평가하기 위해, 세포 내로 도입될 발현 벡터는 바이러스 벡터를 통해 형질감염 또는 감염시키려는 세포 집단으로부터의 발현 세포의 식별 및 선택을 용이하게 하기 위한 선별 마커 유전자 또는 리포터 유전자 또는 둘 다를 또한 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 선별 마커는 별도의 DNA 조각에 운반되어 공동 형질감염 절차에 사용될 수 있다. 선별 마커 및 리포터 유전자는 둘 다 숙주 세포에서 발현을 가능하게 하는 적절한 조절 서열로 플랭킹될 수 있다. 유용한 선별 마커는 예를 들어 neo 등과 같은 항생제 저항성 유전자를 포함한다.

[0829] 리포터 유전자는 잠재적으로 형질감염된 세포를 식별하고 조절 서열의 기능을 평가하기 위해 사용된다. 일반적으로, 리포터 유전자는 수여 유기체 또는 조직에 존재하지 않거나 이에 의해 발현되지 않는 유전자로서, 일부 용이하게 검출 가능한 특성, 예를 들어 효소 활성에 의해 발현이 나타나는 폴리펩티드를 암호화하는 유전자이다. 리포터 유전자의 발현은 DNA가 수여체 세포 내로 도입된 후 적합한 시점에 분석된다. 적합한 리포터 유전자는 루시퍼라제, 베타-갈락토시다제, 클로람페니콜 아세틸 트랜스퍼라제, 분비형 알칼리 포스파타제를 암호화하는 유전자, 또는 녹색 형광 단백질 유전자를 포함할 수 있다(예를 들어, 문헌[Ui-Tei et al., 2000 FEBS Letters 479: 79-82]). 적합한 발현 시스템은 잘 알려져 있으며, 공지기술을 사용하여 제조하거나 상업적으로 수득할 수 있다. 일반적으로, 리포터 유전자의 가장 높은 수준의 발현을 나타내는 최소 5' 플랭킹 영역을 갖는 구성체가 프로모터로서 확인된다. 이러한 프로모터 영역은 리포터 유전자에 연결될 수 있으며, 프로모터에 의한 전사를 조정하는 능력에 대해 제제를 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0830] 일부 구현예에서, 벡터는 제2 CAR 분자를 암호화하는 핵산을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 CAR 분자는 급성 골수성 백혈병 세포에서 발현되는 표적, 예를 들어 CD123, CD34, CLL-1, 폴레이트 수용체 베타, 또는 FLT3; 또는 B 세포에서 발현되는 표적, 예를 들어 CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b, 또는 CD79a에 대한 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 벡터는, 제1 항원에 특이적으로 결합하고 공동자극 신호전달 도메인을 갖지만 1차 신호전달 도메인은 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제1 CAR 분자를 암호화하는 핵산 서열, 및 제2의 상이한 항원에 특이적으로 결합하고 1차 신호전달 도메인을 갖지만 공동자극 신호전달 도메인은 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR 분자를 암호화하는 핵산을 포함한다.

[0831] 일부 구현예에서, 벡터는 본원에 기재된 CAR 분자를 암호화하는 핵산 및 억제성 CAR 분자를 암호화하는 핵산을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제성 CAR 분자는 정상 세포에서는 발견되지만 암세포에서는 발견되지 않는 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제성 CAR 분자는 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 억제 분자의 세포내 도메인을 포함한다. 예를 들어, 억제성 CAR 분자의 세포내 도메인은 PD1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3, 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3(CD276), B7-H4(VTCN1), HVEM(TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, GAL9, 아데노신, 및 TGF 베타의 세포내 도메인일 수 있다.

[0832] 구현예에서, 벡터는 CAR 분자, 예를 들어 본원에 기재된 CAR 분자 및 제2 CAR 분자, 예를 들어 억제성 CAR 분자

또는 다른 항원에 특이적으로 결합하는 CAR 분자를 암호화하는 2개 이상의 핵산 서열을 포함할 수 있다. 이러한 구현예에서, CAR 분자를 암호화하는 2개 이상의 핵산 서열은 동일한 프레임 내 단일 핵산 분자에 의해 단일 폴리펩티드 쇄로서 암호화된다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 CAR 분자는 예를 들어 하나 이상의 펩티드 절단 부위에 의해 분리될 수 있다. (예를 들어, 자가 절단 부위 또는 세포내 프로테아제의 기질). 펩티드 절단 부위의 예는 다음을 포함하며, 여기서 GSG 잔기는 선택적이다:

[0833] T2A: (GSG) E G R G S L L T C G D V E E N P G P (서열번호 1478)

[0834] P2A: (GSG) A T N F S L L K Q A G D V E E N P G P (서열번호 1479)

[0835] E2A: (GSG) Q C T N Y A L L K L A G D V E S N P G P (서열번호 1480)

[0836] F2A: (GSG) V K Q T L N F D L L K L A G D V E S N P G P (서열번호 1481)

[0837] 유전자를 세포 내로 도입하고 발현시키는 방법은 당업계에 알려져 있다. 발현 벡터와 관련하여, 벡터는 당업계의 임의의 방법에 의해 숙주 세포, 예를 들어 포유류, 박테리아, 효모, 또는 곤충 세포 내로 용이하게 도입될 수 있다. 예를 들어 발현 벡터는 물리적, 화학적, 또는 생물학적 수단에 의해 숙주 세포 내로 전달될 수 있다.

[0838] 폴리뉴클레오티드를 숙주 세포 내로 도입하기 위한 물리적 방법은 인산칼슘 침전법, 리포펙션, 입자 충격법, 미세주입법, 전기천공법 등을 포함한다. 벡터 및/또는 외인성 핵산을 포함하는 세포를 생성하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Sambrook et al., 2012, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, volumes 1-4, Cold Spring Harbor Press, NY] 참조. 숙주 세포 내로 폴리뉴클레오티드를 도입하기 위한 바람직한 방법은 인산칼슘 형질감염이다.

[0839] 숙주 세포 내로 관심 폴리뉴클레오티드를 도입하기 위한 생물학적 방법은 DNA 및 RNA 벡터의 사용을 포함한다. 바이러스 벡터, 특히 레트로바이러스 벡터는 유전자를 포유류, 예를 들어 인간 세포 내로 삽입하기 위한 가장 널리 사용되는 방법이 되었다. 다른 바이러스 벡터는 렌티바이러스, 폭스바이러스, 단순 포진 바이러스 I, 아데노바이러스, 및 아데노-관련 바이러스 등으로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 5,350,674호 및 5,585,362호 참조.

[0840] 숙주 세포 내로 폴리뉴클레오티드를 도입하기 위한 화학적 수단은 콜로이드성 분산 시스템, 예컨대 마크로분자 복합체, 나노캡슐, 미소구체, 비드, 및 수중유 에멀젼, 미셀, 혼합 미셀, 및 리포솜을 비롯한 지질 기반 시스템을 포함한다. 시험관내 및 생체내 전달 비히클로서 사용하기 위한 예시적 콜로이드 시스템은 리포솜(예를 들어, 인공 막소포)이다. 표적화된 나노입자 또는 기타 적합한 서브미크론 크기의 전달 시스템을 사용한 폴리뉴클레오티드의 전달과 같은, 핵산의 최신 표적화된 전달의 다른 방법이 이용 가능하다.

[0841] 비바이러스성 전달 시스템이 사용되는 경우, 예시적인 전달 비히클은 리포솜이다. 핵산을 숙주 세포 내로 도입(시험관내, 생체외, 또는 생체내 도입)하기 위해 지질 제형의 사용이 고려된다. 일부 구현예에서, 핵산은 지질과 회합될 수 있다. 지질과 회합된 핵산은 리포솜의 수성 내부에 캡슐화되거나, 리포솜의 지질 이중층 내에 산재되거나, 리포솜 및 올리고뉴클레오티드 둘 다와 회합되는 연결 분자를 통해 리포솜에 부착되거나, 리포솜 내에 포획되거나, 리포솜과 복합체화되거나, 지질 함유 용액 중에 분산되거나, 지질과 혼합되거나, 지질과 조합되거나, 지질 내에 현탁액으로서 함유되거나, 미셀과 함께 함유되거나 복합체화되거나, 달리 지질과 회합될 수 있다. 지질, 지질/DNA, 또는 지질/발현 벡터 관련 조성물은 용액 중의 임의의 특정한 구조로 한정되지 않는다. 예를 들어, 이들은 이중층 구조로 존재하거나, 미셀로 존재하거나, 또는 "붕괴된" 구조로 존재할 수 있다. 이들은 또한 단순히 용액 중에 산재되어서, 가능하게는 크기 또는 형상이 균일하지 않은 응집체를 형성할 수 있다. 지질은 천연 또는 합성 지질일 수 있는 지방 물질이다. 예를 들어, 지질은 세포질에서 자연적으로 발생하는 지방구(fatty droplet) 뿐만 아니라, 지방산, 알코올, 아민, 아미노 알코올, 및 알데히드와 같은 장쇄 지방족 탄화수소 및 그 유도체를 함유하는 화합물 부류를 포함한다.

[0842] 사용하기에 적합한 지질은 상업적 공급처로부터 입수할 수 있다. 예를 들어, 디미리스틸 포스파티딜콜린("DMPC")은 Sigma(St. Louis, MO)로부터 입수할 수 있고, 디세틸 포스페이트("DCP")는 K & K Laboratories(Plainview, NY)로부터 입수할 수 있고, 콜레스테롤("Choi")은 Calbiochem-Behring로부터 입수할 수 있고, 디미리스틸 포스파티딜글리세롤("DMPG") 및 다른 지질은 Avanti Polar Lipids, Inc.(Birmingham, AL.)로부터 입수할 수 있다. 클로로포름 또는 클로로포름/메탄올 중의 지질 스톡 용액은 약 -20℃에서 보관될 수 있다. 클로로포름은 메탄올보다 더 용이하게 증발되기 때문에 유일한 용매로서 사용된다. "리포솜"은 둘러싸인 지질 이중층 또는 응집체의 생성에 의해 형성된 다양한 단일 및 다중층 지질 비히클을 포괄하는 일반용어이다. 리포솜은 인지질 이중층 막과 내부 수성 매질을 갖는 소포 구조를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 다중층

리포솜은 수성 매질에 의해 분리된 여러 지질층을 갖는다. 다중층 리포솜은 인지질이 과량의 수용액에 현탁될 때 자발적으로 형성된다. 지질 성분은 폐쇄형 구조를 형성하기 전에 자가 재배열을 거쳐 지질 이중층 사이에 물 및 용해된 용질을 포획한다(Ghosh et al., 1991 Glycobiology 5: 505-10). 그러나, 용액에서 정상 소포 구조와 다른 구조를 갖는 조성물도 포함된다. 예를 들어, 지질은 미셀 구조를 취하거나, 단순히 지질 분자의 불균일 응집체로서 존재할 수 있다. 또한, 리포펙타민-핵산 복합체가 고려된다.

[0843] 외인성 핵산을 숙주 세포 내로 도입하거나 세포를 본 발명의 억제제에 노출시키는 데 사용되는 방법에 관계없이, 숙주 세포 내 재조합 DNA 서열의 존재를 확인하기 위해 다양한 분석이 수행될 수 있다. 이러한 분석은 예를 들어, 서던 및 노던 블롯팅, RT-PCR 및 PCR과 같이 당업자에게 잘 알려진 "분자 생물학적" 분석; 예를 들어 면역학적 수단(ELISA 및 웨스턴 블롯) 또는 본원에 기재된 분석에 의해 특정 펩티드의 존재 여부를 검출하여 본 발명의 범위 내에 속하는 제제를 확인하는 것과 같은 "생화학적" 분석을 포함한다.

[0844] 본 발명은 CAR 분자 암호화 핵산 분자를 포함하는 벡터를 추가로 제공한다. 일부 구현예에서, CAR 벡터는 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포 내에 직접 형질도입될 수 있다. 일부 구현예에서, 벡터는 클로닝 또는 발현 벡터, 예를 들어 하나 이상의 플라스미드(예를 들어, 발현 플라스미드, 클로닝 벡터, 미니서클, 미니벡터, 미소쌍염색체), 레트로바이러스 및 렌티바이러스 벡터 구성체를 포함하는(이에 한정되지 않음) 벡터이다. 일부 구현예에서, 벡터는 멀티시스트론 벡터이다. 일부 구현예에서, 벡터는 포유류 T 세포 또는 NK 세포에서 CAR 구성체를 발현할 수 있다. 일부 구현예에서, 포유류 T 세포는 인간 T 세포이다. 일부 구현예에서, 포유류 NK 세포는 인간 NK 세포이다. 일부 구현예에서, T 세포는 자가 세포이다. 일부 구현예에서, T 세포는 동종이계 세포이다.

[0845] **세포의 공급원**

[0846] 증식 및 유전자 변형 전에, 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)와 같은 세포의 공급원을 대상체로부터 얻는다. 용어 "대상체"는 면역 반응이 유도될 수 있는 살아있는 유기체(예를 들어, 포유류)를 포함하는 것으로 의도된다. 대상체의 예는 인간, 개, 고양이, 마우스, 래트, 및 이의 유전자이식 종을 포함한다. T 세포는 말초혈액 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위의 조직, 복수, 흉막 삼출액, 비장 조직, 및 종양을 비롯한 여러 공급원으로부터 수득될 수 있다.

[0847] 본 발명의 특정 구현예에서, 당업계에서 이용 가능한 임의의 수의 면역 이펙터 세포주(예를 들어, T 세포주 또는 NK 세포주)가 사용될 수 있다. 본 발명의 특정 구현예에서, T 세포는 Ficoll™ 분리와 같은, 당업자에게 알려진 여러 기술을 사용하여 대상체로부터 수집된 혈액 단위로부터 얻을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체의 순환 혈액으로부터의 세포는 성분채집에 의해 수득된다. 성분채집 생성물은 일반적으로 T 세포를 포함한 림프구, 단핵구, 과립구, B 세포, 기타 유핵 백혈구, 적혈구, 및 혈소판을 함유한다. 일부 구현예에서, 성분채집에 의해 수집된 세포를 세척하여 혈장 분획을 제거하고, 후속 처리 단계를 위해 세포를 적절한 완충액 또는 배지에 넣을 수 있다. 본 발명의 일부 구현예에서, 세포는 인산염 완충 식염수(PBS)로 세척된다. 일부 구현예에서, 세척액에는 칼슘이 없고, 마그네슘이 없을 수 있거나, 전부는 아니지만 많은 2가 양이온이 없을 수 있다.

[0848] 칼슘 부재하의 초기 활성화 단계는 활성화를 확대할 수 있다. 당업자가 용이하게 이해할 수 있는 바와 같이, 세척 단계는 당업자에게 알려진 방법에 의해, 예컨대 반자동 "관류" 원심분리기(예를 들어, Cobe 2991 세포 처리기, Baxter CytoMate, 또는 Haemonetics Cell Saver 5)를 제조사의 지침에 따라 사용함으로써 달성될 수 있다. 세척 후, 세포는 다양한 생체적합성 완충액, 예를 들어 Ca-무함유, Mg-무함유 PBS, PlasmaLyte A, 또는 완충액이 있거나 없는 기타 식염수 용액에 재현탁될 수 있다. 대안적으로, 성분채집 샘플의 바람직하지 않은 성분을 제거하고, 세포를 배양 배지에 직접 재현탁시킬 수 있다.

[0849] 본 출원의 방법은 5% 이하(예를 들어, 2%)의 인간 AB 혈청을 포함하는 배양 배지 조건을 활용할 수 있고, 공지의 배양 배지 조건 및 조성, 예를 들어 문헌[Smith *et al.*, "Ex vivo expansion of human T cells for adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement" *Clinical & Translational Immunology* (2015) 4, e31; doi:10.1038/cti.2014.31]에 기재된 것들을 이용할 수 있는 것으로 이해된다.

[0850] 일부 구현예에서, 적혈구를 용해하고, 예를 들어 PERCOLLTM 구배를 통한 원심분리에 의해 또는 역류 원심분리 정화에 의해 단핵구를 고갈시켜 말초 혈액 림프구로부터 T 세포가 단리된다. 양성 또는 음성 선택 기법에 의해 CD3+, CD4+, CD8+, CD45RA+, 및/또는 CD45RO+T 세포와 같은 T 세포의 특정 하위집단이 추가로 단리될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, T 세포는 목적하는 T 세포의 양성 선택에 충분한 기간 동안 항-CD3/항-CD28(예를 들어, 3x28)-접합 비드, 예컨대 DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T와 함께 인큐베이션함으로써 단리된다. 일부 구현

예에서, 기간은 약 30분이다. 일부 구현예에서, 기간은 30분 내지 36시간 이상 및 그 사이의 모든 정수값의 범위이다. 일부 구현예에서, 기간은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6시간이다. 일부 구현예에서, 기간은 10 내지 24시간이다. 일부 구현예에서, 인큐베이션 기간은 24시간이다. 다른 세포 유형에 비해 T 세포가 거의 없는 임의의 상황에서, 예컨대 종양 조직 또는 면역손상 개체로부터 종양 침윤 림프구(TIL)를 단리하는 데 있어서, T 세포를 단리하기 위해 보다 긴 인큐베이션 시간이 사용될 수 있다. 또한, 보다 긴 인큐베이션 시간의 사용은 CD8+ T 세포의 포획 효율을 증가시킬 수 있다. 따라서, T 세포가 CD3/CD28 비드에 결합할 수 있는 시간을 단순히 단축하거나 연장하고/하거나, (본원에 추가로 기재된 바와 같이) T 세포에 대한 비드의 비를 증가 또는 감소시킴으로써, T 세포의 하위집단을 우선적으로 배양 개시 시점 또는 프로세스 중 다른 시점에 그에 대해 또는 그에 반해 선택할 수 있다. 추가로, 비드 또는 다른 표면 상의 항-CD3 및/또는 항-CD28 항체의 비를 증가 또는 감소시킴으로써, T 세포의 하위집단을 우선적으로 배양 개시 시점 또는 다른 원하는 시점에 그에 대해 또는 그에 반해 선택할 수 있다. 당업자는 본 발명과 관련하여 다수의 선택 라운드가 또한 사용될 수 있음을 인지할 것이다. 특정 구현예에서, 선택 절차를 수행하고 활성화 및 증식 프로세스에서 "선택되지 않은" 세포를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. "선택되지 않은" 세포도 추가 선택 라운드를 거칠 수 있다.

[0851] 음성 선택에 의한 T 세포 집단의 강화는 음성 선택된 세포에 고유한 표면 마커에 대한 항체의 조합을 이용하여 달성될 수 있다. 한 가지 방법은 음성 선택된 세포에 존재하는 세포 표면 마커에 대한 단일클론 항체의 칵테일을 사용하는 음성 자기 면역부착 또는 유세포 분석법을 통한 세포 분류 및/또는 선택이다. 예를 들어, 음성 선택에 의해 CD4+ 세포를 강화하기 위해, 단일클론 항체 칵테일은 일반적으로 CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR, 및 CD8에 대한 항체를 포함한다. 특정 구현예에서, 일반적으로 CD4+, CD25+, CD62Lhi, GITR+, 및 FoxP3+를 발현하는 조절 T 세포를 강화하거나 양성 선택하는 것이 바람직할 수 있다. 특정 구현예에서, CD127low인 세포를 강화하는 것이 바람직할 수 있다. 대안적으로, 특정 구현예에서, T 조절 세포는 항-C25 접합 비드 또는 다른 유사한 선택 방법에 의해 고갈된다.

[0852] 본원에 기재된 방법은 예를 들어 본원에 기재된, 예를 들어 음성 선택 기술을 이용한, 예를 들어 T 조절 세포-고갈 집단, CD25+ 고갈 세포인 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포의 특정 하위집단의 선택을 포함할 수 있다. 바람직하게는, T 조절 고갈 세포의 집단은 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 미만의 CD25+ 세포를 함유한다.

[0853] 일부 구현예에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ T 세포는 항-CD25 항체 또는 이의 단편, 또는 CD25-결합 리간드, IL-2를 사용하여 집단으로부터 제거된다. 일부 구현예에서, 항-CD25 항체, 또는 이의 단편, 또는 CD25-결합 리간드는 기질, 예를 들어 비드에 접합되거나, 기질, 예를 들어 비드에 코팅된다. 일부 구현예에서, 항-CD25 항체, 또는 이의 단편은 본원에 기재된 바와 같은 기질에 접합된다.

[0854] 일부 구현예에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ T 세포는 Miltenyi™의 CD25 고갈 시약을 사용해 집단으로부터 제거된다. 일부 구현예에서, 세포 대 CD25 고갈 시약의 비는 1e7개 세포 대 20 uL, 또는 1e7개 세포 대 15 uL, 또는 1e7개 세포 대 10 uL, 또는 1e7개 세포 대 5 uL, 또는 1e7개 세포 대 2.5 uL, 또는 1e7개 세포 대 1.25 uL이다. 일부 구현예에서, 예를 들어 T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ 고갈의 경우, ml당 5억 개 초과의 세포가 사용된다. 일부 구현예에서, 6억, 7억, 8억, 또는 9억 개 세포/ml의 세포 농도가 사용된다.

[0855] 일부 구현예에서, 고갈될 면역 이펙터 세포의 집단은 약 6 x 10^9개의 CD25+ T 세포를 포함한다. 다른 구현예에서, 고갈될 면역 이펙터 세포의 집단은 약 1 x 10^9 내지 1x 10^{10}개, 및 그 사이의 임의의 정수값의 CD25+ T 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, 생성된 T 조절 고갈 세포 집단은 2 x 10^9개 이하의 T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ 세포(예를 들어, 1 x 10^9, 5 x 10^8, 1 x 10^8, 5 x 10^7, 1 x 10^7개 이하의 CD25+ 세포)를 갖는다.

[0856] 일부 구현예에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ 세포는 예를 들어 튜빙 162-01과 같은 고갈 튜빙 세트가 구비된 CliniMAC 시스템을 사용하여 집단으로부터 제거된다. 일부 구현예에서, CliniMAC 시스템은 DEPLETION2.1과 같은 고갈 환경에서 실행된다.

[0857] 특정 이론에 구애됨이 없이, 성분채집 전에 또는 CAR-발현 세포 생성물의 제조 중에 대상체에서 면역세포의 음성 조절인자의 수준을 감소시키면(예를 들어, 원치 않는 면역세포, 예를 들어 T_{REG} 세포의 수를 감소시키면), 대상체 재발 위험을 줄일 수 있다. 예를 들어, T_{REG} 세포를 고갈시키는 방법은 당업계에 알려져 있다. T_{REG} 세포를 감소시키는 방법은 시클로포스파미드, 항-GITR 항체(본원에 기재된 항-GITR 항체), CD25-고갈, 및 이들의 조합

을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0858] 일부 구현예에서, 제조 방법은 CAR-발현 세포의 제조 전에 T_{REG} 세포의 수를 감소(예를 들어, 고갈)시키는 단계를 포함한다. 예를 들어, 제조 방법은 샘플(예를 들어, 성분채집 샘플)을 항-GITR 항체 및/또는 항-CD25 항체(또는 이의 단편, 또는 CD25-결합 리간드)와 접촉시켜, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포) 생성물의 제조 전에 T_{REG} 세포를 고갈시키는 단계를 포함한다.

[0859] 일부 구현예에서, 대상체는 CAR-발현 세포 생성물 제조를 위한 세포의 수집 전에 T_{REG} 세포를 감소시키는 하나 이상의 요법으로 사전 처치되고, 이로 인해 CAR-발현 세포 처치에 대한 대상체 재발 위험이 감소된다. 일부 구현예에서, T_{REG} 세포를 감소시키는 방법은 시클로포스파미드, 항-GITR 항체, CD25-고갈, 또는 이들의 조합 중 하나 이상을 대상체에게 투여하는 것을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 시클로포스파미드, 항-GITR 항체, CD25-고갈, 또는 이들의 조합 중 하나 이상의 투여는 CAR-발현 세포 생성물의 주입 전, 주입 중, 또는 주입 후에 일어날 수 있다.

[0860] 일부 구현예에서, 대상체는 CAR IL-15R/IL-15-발현 세포 생성물 제조를 위한 세포의 수집 전에 시클로포스파미드로 사전 처치되고, 이로 인해 CAR IL-15R/IL-15-발현 세포 처치에 대한 대상체 재발 위험이 감소된다. 일부 구현예에서, 대상체는 CAR IL-15R/IL-15-발현 세포 생성물 제조를 위한 세포의 수집 전에 항-GITR 항체로 사전 처치되고, 이로 인해 CAR IL-15R/IL-15-발현 세포 처치에 대한 대상체 재발 위험이 감소된다.

[0861] 일부 구현예에서, 제거될 세포의 집단은 조절 T 세포나 종양세포가 아니라, CAR IL-15R/IL-15 T 세포의 증식 및/또는 기능에 부정적인 영향을 미치는 세포, 예를 들어 CD14, CD11b, CD33, CD15, 또는 잠재적 면역억제 세포에 의해 발현되는 다른 마커를 발현하는 세포이다. 일부 구현예에서, 이러한 세포는 조절 T 세포 및/또는 종양세포와 동시에, 또는 상기 고갈 이후에, 또는 또 다른 순서로 제거되는 것이 고려된다.

[0862] 본원에 기재된 방법은 둘 이상의 선택 단계, 예를 들어 둘 이상의 고갈 단계를 포함할 수 있다. 음성 선택에 의한 T 세포 집단의 강화는 예를 들어 음성 선택된 세포에 고유한 표면 마커에 대한 항체의 조합을 이용하여 달성될 수 있다. 한 가지 방법은 음성 선택된 세포에 존재하는 세포 표면 마커에 대한 단일클론 항체의 칵테일을 사용하는 음성 자기 면역부착 또는 유세포 분석법을 통한 세포 분류 및/또는 선택이다. 예를 들어 음성 선택에 의해 CD4+ 세포를 강화하기 위해, 단일클론 항체 칵테일은 CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR, 및 CD8에 대한 항체를 포함할 수 있다.

[0863] 본원에 기재된 방법은 종양 항원, 예를 들어 CD25를 포함하지 않는 종양 항원, 예를 들어 CD19, CD30, CD38, CD123, CD20, CD14, 또는 CD11b를 발현하는 세포를 집단으로부터 제거하여, CAR 분자, 예를 들어 본원에 기재된 CAR 분자의 발현에 적합한 T 조절 고갈, 예를 들어 CD25+ 고갈 및 종양 항원 고갈 세포의 집단을 제공하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 종양 항원 발현 세포는 T 조절, 예를 들어 CD25+ 세포와 동시에 제거된다. 예를 들어, 항-CD25 항체 또는 이의 단편, 및 항종양 항원 항체 또는 이의 단편은 세포를 제거하는 데 사용될 수 있는 동일한 기질, 예를 들어 비드에 부착될 수 있거나, 항-CD25 항체 또는 이의 단편, 또는 항종양 항원 항체 또는 이의 단편은 개별 비드에 부착될 수 있고, 이들의 혼합물이 세포를 제거하는 데 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ 세포의 제거와 종양 항원 발현 세포의 제거는 순차적이고, 예를 들어 어느 순서로든 발생할 수 있다.

[0864] 또한, 체크포인트 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 체크포인트 억제제를 발현하는 세포, 예를 들어 PD1+ 세포, LAG3+ 세포, 및 TIM3+ 세포 중 하나 이상을 집단으로부터 제거하여, T 조절 고갈, 예를 들어 CD25+ 고갈 세포 및 체크포인트 억제제 고갈 세포, 예를 들어 PD1+, LAG3+, 및/또는 TIM3+ 고갈 세포의 집단을 제공하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 예시적인 체크포인트 억제제는 PD1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3, 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3(CD276), B7-H4(VTCN1), HVEM(TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, GAL9, 아데노신, 및 TGF 베타를 포함한다. 구현예에서, 체크포인트 억제제는 PD1 또는 PD-L1이다. 일부 구현예에서, 체크포인트 억제제 발현 세포는 T 조절, 예를 들어 CD25+ 세포와 동시에 제거된다. 예를 들어, 항-CD25 항체 또는 이의 단편, 및 항-체크포인트 억제제 항체 또는 이의 단편은 세포를 제거하는 데 사용될 수 있는 동일한 비드에 부착될 수 있거나, 항-CD25 항체 또는 이의 단편, 및 항-체크포인트 억제제 항체 또는 이의 단편은 개별 비드에 부착될 수 있고, 이들의 혼합물이 세포를 제거하는 데 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ 세포의 제거와 체크포인트 억제제 발현 세포의 제거는 순차적이고, 예를 들어 어느 순서로든 발생할 수 있다.

[0865] 일부 구현예에서, IFN-γ, TNFα, IL-17A, IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, IL-10, IL-13, 그랜자임 B, 및 퍼포린, 또는 기타 적절한 분자, 예를 들어 다른 사이토카인 중 하나 이상을 발현하는 T 세포 집단이 선택될 수 있다. 세포 발현에 대한 스크리닝 방법은 예를 들어 PCT 공보 WO 2013/126712호에 기재된 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0866] 양성 또는 음성 선택에 의한 목적하는 세포 집단의 단리에 있어서, 세포 농도 및 표면(예를 들어, 비드와 같은 입자)은 달라질 수 있다. 특정 구현예에서, 세포와 비드의 최대 접촉을 보장하기 위해, 비드와 세포가 함께 혼합되는 부피를 상당히 줄이는 것(예를 들어, 세포 농도를 증가시킴)이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 20억 개 세포/ml의 농도가 사용된다. 일부 구현예에서, 10억 개 세포/ml의 농도가 사용된다. 일부 구현예에서, 1억 개 세포/ml 초과의 농도가 사용된다. 일부 구현예에서, 1000만, 1500만, 2000만, 2500만, 3000만, 3500만, 4000만, 4500만, 또는 5000만 개 세포/ml의 세포 농도가 사용된다. 또 다른 일부 구현예에서, 7500만, 8000만, 8500만, 9000만, 9500만, 또는 1억 개 세포/ml의 세포 농도가 사용된다. 추가 구현예에서, 1억 2500만 또는 1억 5000만 개 세포/ml의 농도가 사용될 수 있다. 고농도를 사용하면 세포 수율, 세포 활성화, 및 세포 증식을 증가시킬 수 있다. 또한, 높은 세포 농도를 사용하면, 많은 종양세포가 존재하는 샘플(예를 들어, 백혈병 혈액, 종양 조직 등)로부터, 또는 CD28-음성 T 세포와 같이 관심 표적 항원을 약하게 발현할 수 있는 세포를 보다 효율적으로 포획할 수 있다. 이러한 세포 집단은 치료적 가치를 가질 수 있고, 획득하는 것이 바람직할 것이다. 예를 들어, 고농도의 세포를 사용하면, 보통은 더 약한 CD28 발현을 갖는 CD8+ T 세포를 보다 효율적으로 선택할 수 있다.

[0867] 일부 구현예에서, 보다 낮은 농도의 세포를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. T 세포와 표면(예를 들어, 비드와 같은 입자)의 혼합물을 상당히 희석함으로써, 입자와 세포 사이의 상호작용이 최소화된다. 이에 따라, 입자에 결합되는 다량의 목적 항원을 발현하는 세포가 선택된다. 예를 들어, CD4+ T 세포는 희석 농도에서 더 높은 수준의 CD28을 발현하고 CD8+ T 세포보다 더 효율적으로 포획된다. 일부 구현예에서, 사용되는 세포 농도는 5 x 10e6/ml이다. 다른 구현예에서, 사용되는 농도는 약 1 x 10^5/ml 내지 1 x 10^6/ml, 및 그 사이의 임의의 정수값일 수 있다.

[0868] 다른 구현예에서, 세포는 2~10℃ 또는 실온에서 다양한 속도로 다양한 기간 동안 회전장치에서 인큐베이션될 수 있다.

[0869] 자극을 위한 T 세포는 세척 단계 후에 동결될 수도 있다. 이론에 구애됨이 없이, 동결 및 후속 해동 단계는 세포 집단에서 과립구 및 어느 정도까지의 단핵구를 제거함으로써 보다 균일한 생성물을 제공한다. 혈장 및 혈소판을 제거하는 세척 단계 후, 세포는 동결 용액에 현탁될 수 있다. 많은 동결 용액 및 파라미터가 당업계에 알려져 있고 이러한 맥락에서 유용할 것이지만, 한 가지 방법은 20%의 DMSO 및 8%의 인간 혈청 알부민을 함유하는 PBS, 또는 10%의 덱스트란 40 및 5%의 덱스트로스, 20%의 인간 혈청 알부민 및 7.5%의 DMSO, 또는 31.25%의 Plasmalyte-A, 31.25%의 덱스트로스 5%, 0.45%의 NaCl, 10%의 덱스트란 40 및 5%의 덱스트로스, 20%의 인간 혈청 알부민, 및 7.5%의 DMSO를 함유하는 배양 배지, 또는 예를 들어 Hespan 및 PlasmaLyte A를 함유하는 기타 적합한 세포 동결 배지를 사용하는 것을 수반하고, 이어서 세포는 분당 1℃의 속도로 -80℃까지 동결되고 액체 질소 저장 탱크의 증기상에 보관된다. -20℃ 또는 액체 질소에서의 즉각적인 제어되지 않은 동결뿐만 아니라 다른 제어된 동결 방법이 사용될 수 있다.

[0870] 특정 구현예에서, 동결보존된 세포는 본원에 기재된 바와 같이 해동 및 세척되고, 실온에서 1시간 동안 정치된 후, 본 발명의 방법을 사용하여 활성화된다.

[0871] 또한, 본원에 기재된 바와 같은 증식된 세포가 필요할 수 있기 이전의 기간에 대상체로부터 혈액 샘플 또는 성분채집 생성물을 수집하는 것이 본 발명의 맥락에서 고려된다. 이와 같이, 증식될 세포의 공급원은 필요한 임의의 시점에 수집될 수 있으며, 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포와 같은 목적하는 세포는 세포 요법, 예를 들어 T 세포 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 본원에 기재된 바와 같은 많은 질환 또는 병태에 대한 세포 요법, 예를 들어 T 세포 요법에서의 차후 사용을 위해 단리되고 동결된다. 일부 구현예에서, 혈액 샘플 또는 성분채집은 대체로 건강한 대상체로부터 채취된다. 특정 구현예에서, 혈액 샘플 또는 성분채집은 질환 발병 위험이 있지만 아직 질환이 발병하지 않은 대체로 건강한 대상체로부터 채취되며, 관심 세포는 추후 사용을 위해 단리되고 동결된다. 특정 구현예에서, 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)는 증식, 동결되어, 추후 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 샘플은 본원에 기재된 바와 같은 특정 질환의 진단 직후에, 그러나 임의의 치료 전에 환자로부터 수집된다. 일부 구현예에서, 세포는 많은 관련 치료 방식(나탈리주맙, 에팔리주맙, 항바이러스제와 같은 제제, 화학요법, 방사선, 면역억제제, 예컨대 시클로스포린, 아자티오프린,

메토트렉세이트, 미코페놀레이트, 및 FK506, 항체, 또는 기타 면역제거제, 예컨대 CAMPATH, 항-CD3 항체, 시톡산, 플루다라빈, 시클로스포린, FK506, 라파마이신, 미코페놀산, 스테로이드, FR901228, 및 방사선조사를 이용한 치료를 포함하나 이에 한정되지 않음) 이전에 대상체의 혈액 샘플 또는 성분채집으로부터 단리된다.

[0872] 본 발명의 일부 구현예에서, T 세포는 기능적 T 세포를 사용한 대상체의 치료 직후에 환자로부터 수득된다. 이와 관련하여, 특정 암치료, 특히 면역계를 손상시키는 약물을 사용한 치료 후, 환자가 치료로부터 정상적으로 회복되는 기간 중의 치료 직후에, 획득된 T 세포의 품질이 생체외 증식 능력에 대해 최적이거나 개선될 수 있는 것으로 관찰되었다. 마찬가지로, 본원에 기재된 방법을 사용한 생체외 조작 후에, 이들 세포는 강화된 생착 및 생체내 증식에 바람직한 상태일 수 있다. 따라서, 이러한 회복기 중에 T 세포, 수지상 세포, 또는 조혈 계통의 다른 세포를 포함한 혈액 세포를 수집하는 것이 본 발명의 맥락 내에서 고려된다. 또한, 특정 구현예에서, 특히 요법 후의 규정된 시간 윈도우 중에, 특정 세포 유형의 재증식, 재순환, 재생, 및/또는 증식이 유리한 대상체 상태를 생성하기 위해 동원(예를 들어, GM-CSF를 사용한 동원) 및 컨디셔닝 요법이 사용될 수 있다. 예시적인 세포 유형은 T 세포, B 세포, 수지상 세포, 및 면역계의 다른 세포를 포함한다.

[0873] 일부 구현예에서, CAR 분자, 예를 들어 본원에 기재된 CAR 분자를 발현하는 면역 이펙터 세포는 낮은 면역 강화 용량의 mTOR 억제제를 투여받은 대상체로부터 획득된다. 일부 구현예에서, CAR 분자를 발현하도록 조작될 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포의 집단은, 예컨대 대상체 내의, 또는 대상체로부터 채취된, PD1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포의 수준, 또는 PD1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포/PD1 양성 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포의 비가 적어도 일시적으로 증가된, 충분한 시간 후, 또는 낮은 면역 강화 용량의 mTOR 억제제의 충분한 투약 후에 채취된다.

[0874] 다른 구현예에서, CAR 분자를 발현하도록 조작되었거나 조작될 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포의 집단은, PD1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포의 수를 증가시키거나, PD1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포/PD1 양성 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포의 비를 증가시키는 양의 mTOR 억제제와 접촉시켜 생체외 처리될 수 있다.

[0875] 일부 구현예에서, T 세포 집단은 디아글리세롤 키나제(DGK)가 결핍되어 있다. DGK-결핍 세포는 DGK RNA 또는 단백질을 발현하지 않는 세포, 또는 DGK 활성이 감소되거나 억제된 세포를 포함한다. DGK-결핍 세포는 유전적 접근법에 의해, 예를 들어 RNA 간섭제, 예를 들어 siRNA, shRNA, miRNA를 투여하여 DGK 발현을 감소 또는 예방함으로써 생성될 수 있다. 대안적으로, DGK-결핍 세포는 본원에 기재된 DGK 억제제를 이용한 처치에 의해 생성될 수 있다.

[0876] 일부 구현예에서, T 세포 집단은 Ikaros가 결핍되어 있다. Ikaros-결핍 세포는 Ikaros RNA 또는 단백질을 발현하지 않는 세포, 또는 Ikaros 활성이 감소되거나 억제된 세포를 포함하며, Ikaros-결핍 세포는 유전적 접근법에 의해, 예를 들어 RNA 간섭제, 예를 들어 siRNA, shRNA, miRNA를 투여하여 Ikaros 발현을 감소 또는 예방함으로써 생성될 수 있다. 대안적으로, Ikaros-결핍 세포는 Ikaros 억제제, 예를 들어 레날리도미드를 이용한 처치에 의해 생성될 수 있다.

[0877] 구현예에서, T 세포 집단은 DGK-결핍 및 Ikaros-결핍 집단이며, 예를 들어 DGK 및 Ikaros를 발현하지 않거나, 감소되거나 억제된 DGK 및 Ikaros 활성을 갖는다. 이러한 DGK 및 Ikaros-결핍 세포는 본원에 기재된 임의의 방법에 의해 생성될 수 있다.

[0878] 일부 구현예에서, NK 세포는 대상체로부터 수득된다. 일부 구현예에서, NK 세포는 NK 세포주, 예를 들어 NK-92 세포주(Conkwest)이다.

[0879] **동종이계 CAR 세포를 포함한 CAR 세포의 변형**

[0880] 본원에 기재된 구현예에서, 면역 이펙터 세포는 동종이계 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포일 수 있다. 예를 들어 세포는 동종이계 T 세포, 예를 들어 기능적 T 세포 수용체(TCR) 및/또는 인간 백혈구 항원(HLA), 예를 들어 HLA 클래스 I 및/또는 HLA 클래스 II, 및/또는 베타-2 마이크로글로불린(β_2m)의 발현이 결여된 동종이계 T 세포일 수 있다. 동종이계 CAR의 조성물 및 이의 방법은 예를 들어 전체가 본원에 참조로 포함되는 WO 2016/014565의 227~237 페이지에 기재되어 있다.

[0881] 일부 구현예에서, 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포는 예를 들어 본원에 기재된 방법, 예를 들어 siRNA, shRNA, 클러스터링된 규칙적 간격의 짧은 회문식 반복부(CRISPR) 전사 활성자 유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN), 또는 징크 핑거 엔도뉴클레아제(ZFN)를 사용하여, TCR, 및/또는 HLA, 및/또는 β_2m, 및/또는 본원에 기재된 억

제 분자(예를 들어, PD1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3, 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3(CD276), B7-H4(VTCN1), HVEM(TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, GAL9, 아데노신, 및 TGF 베타)의 발현을 감소시키도록 변형된다.

[0882] 일부 구현예에서, 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포는 텔로머라제 서브유닛, 예를 들어 텔로머라제의 촉매 서브유닛, 예를 들어 TERT, 예를 들어 hTERT를 발현하도록 조작된다. 일부 구현예에서, 이러한 변형은 환자에서의 세포의 지속성을 개선한다.

[0883] **CAR 제조/생산 방법**

[0884] 본 발명은 또한 본원에 개시된 세포를 제조하는 방법, 예를 들어 본원에 기재된 CAR 구성체, 예를 들어 CD19 CAR 구성체를 암호화하는 핵산 분자를 발현하도록 T 세포 또는 NK 세포를 조작하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 제조 프로세스에 의해 제조된 세포(예를 들어, 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)의 집단이 본원에 제공된다.

[0885] ***활성화 프로세스***

[0886] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 24시간 미만 내에 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포를 제조할 수 있다. 이론에 구애됨이 없이, 본원에 제공된 방법은 제조 프로세스 중에 나이브 T 세포와 같은 T 세포의 미분화 표현형을 보존한다. 미분화 표현형을 가진 이러한 CAR-발현 세포는 주입 후 생체내에서 더 오래 존속하고/하거나 증식될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 제조 방법에 의해 생성된 CART 세포는 예를 들어, scRNA-seq를 이용하여 측정시, 종래의 제조 프로세스에 의해 생성된 CART 세포와 비교하여, 더 높은 백분율의 줄기세포 기억 T 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 제조 방법에 의해 생성된 CART 세포는 예를 들어, scRNA-seq를 이용하여 측정시, 종래의 제조 프로세스에 의해 생성된 CART 세포와 비교하여, 더 높은 백분율의 이펙터 T 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 제조 방법에 의해 생성된 CART 세포는 예를 들어, scRNA-seq를 이용하여 측정시, 종래의 제조 프로세스에 의해 생성된 CART 세포와 비교하여, T 세포의 줄기세포능을 더 잘 보존한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 제조 방법에 의해 생성된 CART 세포는 예를 들어, scRNA-seq를 이용하여 측정시, 종래의 제조 프로세스에 의해 생성된 CART 세포와 비교하여, 더 낮은 수준의 저산소증을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 제조 방법에 의해 생성된 CART 세포는 예를 들어, scRNA-seq를 이용하여 측정시, 종래의 제조 프로세스에 의해 생성된 CART 세포와 비교하여, 더 낮은 수준의 자가포식을 나타낸다.

[0887] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 Dynabeads®(예를 들어, CD3/CD28 Dynabeads®)와 같은 비드를 사용하는 단계를 포함하지 않고, 비드제거(de-beading) 단계를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법에 의해 제조된 CART 세포는 예를 들어 1일 미만, 12시간 미만, 8시간 미만, 6시간 미만, 4시간 미만, 3시간 미만, 2시간 미만, 1시간 미만의 최소한의 생체외 증식과 함께 또는 생체외 증식 없이 대상체에게 투여될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 방법은 대상체의 질환 치료에 사용하기 위한 개선된 CAR-발현 세포 생성물을 제조하는 신속 제조 프로세스를 제공한다.

[0888] 일부 구현예에서, 본 발명은 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포(예를 들어, T 세포)의 집단을 제조하는 방법으로서, (i) 세포(예를 들어, T 세포, 예를 들어 동결된 또는 신선한 백혈구 성분채집 생성물로부터 단리된 T 세포)의 집단을 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제, 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계; (ii) 세포(예를 들어, T 세포)의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)(예를 들어, DNA 또는 RNA 분자)와 접촉시켜, 핵산 분자를 포함하는 세포(예를 들어, T 세포)의 집단을 제공하는 단계; 및 (iii) 보관(예를 들어, 동결보존 배지에 세포의 집단을 재제형화) 또는 투여하기 위해 세포(예를 들어, T 세포)의 집단을 채취하는 단계를 포함하고, (a) 단계 (ii)는 단계 (i)과 함께 또는 단계 (i)의 시작 후 20시간 이내, 예를 들어 단계 (i)의 시작 후 12, 13, 14, 15, 16, 17, 또는 18시간 이내, 예를 들어 단계 (i)의 시작 후 18시간 이내에 수행되고, 단계 (iii)은 단계 (i)의 시작 후 26시간 이내에, 예를 들어 단계 (i)의 시작 후 22, 23, 또는 24시간 이내에, 예를 들어 단계 (i)의 시작 후 24시간 이내에 수행되거나; (b) 단계 (ii)는 단계 (i)과 함께 또는 단계 (i)의 시작 후 20시간 이내, 예를 들어 단계 (i)의 시작 후 12, 13, 14, 15, 16, 17, 또는 18시간 이내, 예를 들어 단계 (i)의 시작 후 18시간 이내에 수행되고, 단계 (iii)은 단계 (ii)의 시작 후 30시간 이내에, 예를 들어 단계 (ii)의 시작 후 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30시간 이내에 수행되거나; (c) 단계 (iii)으로부터의 세포 집단은 증식되지 않거나, 예를 들어 단계 (i)의 시작시의 세포 집단과 비교하여, 살아있는 세포의 수로 평가할 때, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 또는 40% 이하, 예를 들어 10% 이하만큼 증식되는, 방

법을 제공한다. 일부 구현예에서, 단계 (ii)의 핵산 분자는 DNA 분자이다. 일부 구현예에서, 단계 (ii)의 핵산 분자는 RNA 분자이다. 일부 구현예에서, 단계 (ii)의 핵산 분자는 바이러스 벡터, 예를 들어 렌티바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 또는 레트로바이러스 벡터로부터 선택된 바이러스 벡터 상에 있다. 일부 구현예에서, 단계 (ii)의 핵산 분자는 비바이러스 벡터 상에 있다. 일부 구현예에서, 단계 (ii)의 핵산 분자는 플라스미드 상에 있다. 일부 구현예에서, 단계 (ii)의 핵산 분자는 어떠한 벡터 상에도 있지 않다. 일부 구현예에서, 단계 (ii)는 CAR을 암호화하는 핵산 분자를 포함하는 바이러스 벡터(들)로 세포(예를 들어, T 세포)의 집단을 형질도입시키는 단계를 포함한다.

[0889] 일부 구현예에서, 세포(예를 들어, T 세포)의 집단은 대상체의 성분채집 샘플(예를 들어, 백혈구 성분채집 샘플)로부터 수집된다.

[0890] 일부 구현예에서, 성분채집 샘플(예를 들어, 백혈구 성분채집 샘플)은 대상체로부터 수집되어, 동결된 샘플(예를 들어, 동결보존된 샘플)로서 세포 제조 시설로 운송된다. 동결된 성분채집 샘플은 이후 해동되고, 예를 들어 세포 분류기(예를 들어, CliniMACS® Prodigy® 장치)를 이용해 성분채집 샘플로부터 T 세포(예를 들어, CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포)가 선택된다. 선택된 T 세포(예를 들어, CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포)는 이후, 본원에 기재된 활성화 프로세스를 이용해 CART 제조를 위해 시딩된다. 일부 구현예에서, 선택된 T 세포(예를 들어, CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포)는 CART 제조를 위해 시딩되기 전에 1회 이상의 동결-해동을 거친다.

[0891] 일부 구현예에서, 성분채집 샘플(예를 들어, 백혈구 성분채집 샘플)은 대상체로부터 수집되어 신선한 제품(예를 들어, 동결되지 않은 제품)으로서 세포 제조 시설로 운송된다. 예를 들어 세포 분류기(예를 들어, CliniMACS® Prodigy® 장치)를 이용해 성분채집 샘플로부터 T 세포(예를 들어, CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포)가 선택된다. 선택된 T 세포(예를 들어, CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포)는 이후, 본원에 기재된 활성화 프로세스를 이용해 CART 제조를 위해 시딩된다. 일부 구현예에서, 선택된 T 세포(예를 들어, CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포)는 CART 제조를 위해 시딩되기 전에 1회 이상의 동결-해동을 거친다.

[0892] 일부 구현예에서, 성분채집 샘플(예를 들어, 백혈구술 성분채집 샘플)은 대상체로부터 수집된다. 예를 들어 세포 분류기(예를 들어, CliniMACS® Prodigy® 장치)를 이용해 성분채집 샘플로부터 T 세포(예를 들어, CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포)가 선택된다. 선택된 T 세포(예를 들어, CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포)는 이후, 동결된 샘플(예를 들어, 동결보존된 샘플)로서 세포 제조 시설로 운송된다. 선택된 T 세포(예를 들어, CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포)는 이후 해동되어, 본원에 기재된 활성화 프로세스를 이용해 CART 제조를 위해 시딩된다.

[0893] 일부 구현예에서, 세포(예를 들어, T 세포)는 항-CD3 및 항-CD28 항체와 예를 들어 12시간 동안 접촉된 후, CAR을 암호화하는 벡터(예를 들어, 렌티바이러스 벡터)(예를 들어, 하나 이상의 벡터)로 형질도입된다. 배양 개시 24시간 후, 세포는 세척되고, 보관 또는 투여를 위해 제형화된다.

[0894] 이론에 구애됨이 없이, 짧은 CD3 및 CD28 자극은 자가재생 T 세포의 효율적인 형질도입을 촉진할 수 있다. 종래의 CART 제조 접근법과 비교하여, 본원에 제공된 활성화 프로세스는 장기간의 생체외 증식을 포함하지 않는다. 사이토카인 프로세스와 유사하게, 본원에 제공된 활성화 프로세스는 또한 CART 제조 중에 미분화된 T 세포를 보존한다.

[0895] 일부 구현예에서, 세포의 집단은 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제, 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉된다.

[0896] 일부 구현예에서, CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제는 CD3을 자극하는 제제이다. 일부 구현예에서, 공동자극 분자를 자극하는 제제는 CD28, ICOS, CD27, HVEM, LIGHT, CD40, 4-1BB, OX40, DR3, GITR, CD30, TIM1, CD2, CD226, 또는 이의 임의의 조합을 자극하는 제제이다. 일부 구현예에서, 공동자극 분자를 자극하는 제제는 CD28을 자극하는 제제이다. 일부 구현예에서, CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제는 항체(예를 들어, 단일도메인 항체(예를 들어, 중쇄 가변 도메인 항체), 펩티바디, Fab 단편, 또는 scFv), 소분자, 또는 리간드(예를 들어, 천연, 재조합, 또는 키메라 리간드)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제는 항체이다. 일부 구현예에서, CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제는 항-CD3 항체이다. 일부 구현예에서, 공동자극 분자를 자극하는 제제는 항체(예를 들어, 단일도메인 항체(예를 들어, 중쇄 가변 도메인 항체), 펩티바디, Fab 단편, 또는 scFv), 소분자, 또는 리간드(예를 들어, 천연, 재조합, 또는 키메라 리간드)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 공동자극 분자를 자극하는 제제는 항체이다. 일부 구현예에서, 공동자극 분자를 자극하는 제제는 항-CD28 항체

이다. 일부 구현예에서, CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제, 또는 공동자극 분자를 자극하는 제제는 비드를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제는 콜로이드 고분자 나노매트릭스에 공유 부착된 항-CD3 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 공동자극 분자를 자극하는 제제는 콜로이드 고분자 나노매트릭스에 공유 부착된 항-CD28 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제, 및 공동자극 분자를 자극하는 제제는 T Cell TransAct™를 포함한다.

[0897] 일부 구현예에서, 매트릭스는 고분자, 예를 들어 생분해성 또는 생체적합성 비활성 물질, 예를 들어 세포에 비독성인 물질을 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 매트릭스는 친수성 고분자 사슬로 구성되며, 이는 사슬의 수화로 인해 수용액에서 최대의 이동성을 얻는다. 일부 구현예에서, 이동성 매트릭스는 콜라겐, 정제된 단백질, 정제된 펩티드, 다당류, 글리코사미노글리칸, 또는 세포외 매트릭스 조성물로 구성될 수 있다. 다당류는 예를 들어, 셀룰로스 에테르, 전분, 아라빅검, 아가로스, 덱스트란, 키토산, 히알루론산, 펙틴, 잔탄, 구아검, 또는 알긴산염을 포함할 수 있다. 다른 중합체는 폴리에스테르, 폴리에테르, 폴리아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리아민, 폴리에틸렌 이민, 폴리쿼터늄 중합체, 폴리포스파젠, 폴리비닐알코올, 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐피롤리돈, 블록 공중합체, 또는 폴리우레탄을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 이동성 매트릭스는 덱스트란 중합체이다.

[0898] 일부 구현예에서, 세포의 집단은 CAR을 암호화하는 핵산 분자와 접촉된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 CAR을 암호화하는 DNA 분자로 형질도입된다.

[0899] 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계와 동시에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0.5시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 20시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 19시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 18시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 17시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 16시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 15시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 14시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 14시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 13시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 12시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 11시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 10시간 이내에 일어난다. 일부

구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 9시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 8시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 7시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 6시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 5시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 4시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 3시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 2시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 1시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 30분 이내에 일어난다.

[0900] 일부 구현예에서, 세포의 집단은 보관 또는 투여를 위해 채취된다.

[0901] 일부 구현예에서, 세포의 집단은 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 72, 60, 48, 36, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 또는 18시간 이내에 보관 또는 투여를 위해 채취된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 26시간 이내에 보관 또는 투여를 위해 채취된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 25시간 이내에 보관 또는 투여를 위해 채취된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 24시간 이내에 보관 또는 투여를 위해 채취된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 23시간 이내에 보관 또는 투여를 위해 채취된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 세포의 집단을 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉시키는 단계의 시작 후 22시간 이내에 보관 또는 투여를 위해 채취된다.

[0902] 일부 구현예에서, 세포의 집단은 생체외에서 증식되지 않는다.

[0903] 일부 구현예에서, 세포의 집단은 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉되기 전의 세포의 집단과 비교하여, 예를 들어 살아있는 세포의 수로 평가할 때, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 또는 60% 이하만큼 증식된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉되기 전의 세포의 집단과 비교하여, 예를 들어 살아있는 세포의 수로 평가할 때, 5% 이하만큼 증식된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉되기 전의 세포의 집단과 비교하여, 예를 들어 살아있는 세포의 수로 평가할 때, 10% 이하만큼 증식된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉되기 전의 세포의 집단과 비교하여, 예를 들어 살아있는 세포의 수로 평가할 때, 15% 이하만큼 증식된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉되기 전의 세포의 집단과 비

교하여, 예를 들어 살아있는 세포의 수로 평가할 때, 20% 이하만큼 증식된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉되기 전의 세포의 집단과 비교하여, 예를 들어 살아있는 세포의 수로 평가할 때, 25% 이하만큼 증식된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉되기 전의 세포의 집단과 비교하여, 예를 들어 살아있는 세포의 수로 평가할 때, 30% 이하만큼 증식된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉되기 전의 세포의 집단과 비교하여, 예를 들어 살아있는 세포의 수로 평가할 때, 35% 이하만큼 증식된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 전술한 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 접촉되기 전의 세포의 집단과 비교하여, 예를 들어 살아있는 세포의 수로 평가할 때, 40% 이하만큼 증식된다.

[0904] 일부 구현예에서, 세포의 집단은 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉되기 전의 세포 집단과 비교하여, 예를 들어 살아있는 세포의 수로 평가할 때, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 20, 24, 36, 또는 48시간 이내에 증식된다.

[0905] 일부 구현예에서, 활성화 프로세스는 무혈청 세포 배지에서 수행된다. 일부 구현예에서, 활성화 프로세스는 IL-2, IL-15(예를 들어, hetIL-15(IL15/sIL-15Ra)), 또는 IL-6(예를 들어, IL-6/sIL-6Ra)로부터 선택된 하나 이상의 사이토카인을 포함하는 세포 배지에서 수행된다. 일부 구현예에서, hetIL-15는 NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQG(서열번호 3003)의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, hetIL-15는 서열번호 3003에 대해 적어도 약 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 99%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 활성화 프로세스는 LSD1 억제제를 포함하는 세포 배지에서 수행된다. 일부 구현예에서, 활성화 프로세스는 MALT1 억제제를 포함하는 세포 배지에서 수행된다. 일부 구현예에서, 무혈청 세포 배지는 혈청 대체물을 포함한다. 일부 구현예에서, 혈청 대체물은 CTS™ 면역 세포 혈청 대체물(ICSR)이다. 일부 구현예에서, ICSR의 수준은 예를 들어 최대 5%, 예를 들어 약 1%, 2%, 3%, 4%, 또는 5%일 수 있다.

[0906] 일부 구현예에서, 본 발명은 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포(예를 들어, T 세포)의 집단을 제조하는 방법으로서, (a) 대상체로부터 수집된 성분채집 샘플(예를 들어, 신선한 또는 동결보존된 백혈구 성분채집 샘플)을 제공하는 단계; (b) (예를 들어, 음성 선택, 양성 선택, 또는 무비드 선택을 사용하여) 성분채집 샘플로부터 T 세포를 선택하는 단계; (c) 단리된 T 세포를 예를 들어 1×10^6 내지 1×10^7개 세포/mL로 시딩하는 단계; (d) T 세포를 자극하는 제제, 예를 들어 CD3/TCR 복합체를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제와 T 세포를 접촉시키는 단계(예를 들어, T 세포를 항-CD3 및/또는 항-CD28 항체와 접촉시키는 단계, 예를 들어 T 세포를 TransAct와 접촉시키는 단계); (e) T 세포를, 예를 들어 6~48시간, 예를 들어 20~28시간 동안, CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)(예를 들어, DNA 또는 RNA 분자)와 접촉시키는 단계(예를 들어, T 세포를 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)를 포함하는 바이러스와 접촉시키는 단계); 및 (f) 보관(예를 들어, 동결보존 배지에 T 세포를 재제형화) 또는 투여를 위해 T 세포를 세척 및 채취하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 단계 (f)는 단계 (d) 또는 (e)의 시작 후 30시간 이내, 예를 들어 단계 (d) 또는 (e)의 시작 후 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30시간 이내에 수행된다.

[0907] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 제조 프로세스(예를 들어, 본원에 기재된 활성화 프로세스)에 의해 제조된 세포(예를 들어, 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)의 집단이 본원에 제공된다.

[0908] 일부 구현예에서, 제조 프로세스의 종료시(예를 들어, 본원에 기재된 사이토카인 프로세스 또는 활성화 프로세스의 종료시) 세포의 집단 중 나이브 세포, 예를 들어 나이브 T 세포, 예를 들어 CD45RA+ CD45RO- CCR7+ T 세포의 백분율은 제조 프로세스의 시작시(예를 들어, 본원에 기재된 사이토카인 프로세스 또는 활성화 프로세스의 시작시) 세포의 집단 중 나이브 세포, 예를 들어 나이브 T 세포, 예를 들어 CD45RA+ CD45RO- CCR7+ 세포의 백분율과 비교하여, (1) 동일하거나, (2) 예를 들어 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15% 이하만큼 상이하거나, (3) 예를 들어 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25%만큼 증가된다. 일부 구현예에서, 제조 프로세스의 종료시(예를 들어, 본원에 기재된 사이토카인 프로세스 또는 활성화 프로세스의 종료시) 세포의 집단은, 예를 들어 26시간을 초과하여 지속(예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12일을 초과하여 지속)되는 다른 유사한 방법, 또는 예를 들어 3일을 초과하여 시험관내

에서 세포의 집단을 증식시키는 단계(예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15일 동안 시험관내에서 세포의 집단을 증식시키는 단계)를 포함하는 다른 유사한 방법에 의해 제조된 세포와 비교하여, 나이브 세포, 예를 들어 나이브 T 세포, 예를 들어 CD45RA+ CD45RO- CCR7+ T 세포의 더 높은(예를 들어, 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50% 더 높은) 백분율을 나타낸다.

[0909] 일부 구현예에서, 제조 프로세스의 종료시(예를 들어, 본원에 기재된 사이토카인 프로세스 또는 활성화 프로세스의 종료시) 세포의 집단 중 나이브 세포, 예를 들어 나이브 T 세포, 예를 들어 CD45RA+ CD45RO- CCR7+ T 세포의 백분율은 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 또는 60% 이상이다.

[0910] 일부 구현예에서, 제조 프로세스의 종료시(예를 들어, 본원에 기재된 사이토카인 프로세스 또는 활성화 프로세스의 종료시) 세포의 집단 중 중심 기억 세포, 예를 들어 중심 기억 T 세포, 예를 들어 CD95+ 중심 기억 T 세포의 백분율은 제조 프로세스의 시작시(예를 들어, 본원에 기재된 사이토카인 프로세스 또는 활성화 프로세스의 시작시) 세포의 집단 중 중심 기억 세포, 예를 들어 중심 기억 T 세포, 예를 들어 CD95+ 중심 기억 T 세포의 백분율과 비교하여, (1) 동일하거나, (2) 예를 들어 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15% 이하만큼 상이하거나, (3) 예를 들어 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25%만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 제조 프로세스의 종료시(예를 들어, 본원에 기재된 사이토카인 프로세스 또는 활성화 프로세스의 종료시) 세포의 집단은, 예를 들어 26시간을 초과하여 지속(예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12일을 초과하여 지속)되는 다른 유사한 방법, 또는 예를 들어 3일을 초과하여 시험관내에서 세포의 집단을 증식시키는 단계(예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15일 동안 시험관내에서 세포의 집단을 증식시키는 단계)를 포함하는 다른 유사한 방법에 의해 제조된 세포와 비교하여, 중심 기억 세포, 예를 들어 중심 기억 T 세포, 예를 들어 CD95+ 중심 기억 T 세포의 더 낮은(예를 들어, 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50% 더 낮은) 백분율을 나타낸다.

[0911] 일부 구현예에서, 제조 프로세스의 종료시(예를 들어, 본원에 기재된 사이토카인 프로세스 또는 활성화 프로세스의 종료시) 세포의 집단 중 중심 기억 세포, 예를 들어 중심 기억 T 세포, 예를 들어 CD95+ 중심 기억 T 세포의 백분율은 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 또는 80% 이하이다.

[0912] 일부 구현예에서, 제조 프로세스의 종료시(예를 들어, 본원에 기재된 사이토카인 프로세스 또는 활성화 프로세스의 종료시) 세포의 집단은 생체내에 투여된 후, 예를 들어 26시간을 초과하여 지속(예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12일을 초과하여 지속)되는 다른 유사한 방법, 또는 예를 들어 3일을 초과하여 시험관내에서 세포의 집단을 증식시키는 단계(예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15일 동안 시험관내에서 세포의 집단을 증식시키는 단계)를 포함하는 다른 유사한 방법에 의해 제조된 세포와 비교하여, 더 오래 존속하거나 더 높은(예를 들어, 적어도 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 또는 90% 더 높은) 수준으로 증식된다.

[0913] 일부 구현예에서, 세포의 집단은 제조 프로세스의 시작 전에(예를 들어, 본원에 기재된 사이토카인 프로세스 또는 활성화 프로세스의 시작 전)에 IL6R-발현 세포(예를 들어, IL6Rα 및/또는 IL6Rβ에 대해 양성인 세포)에 대해 강화되었다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 제조 프로세스의 시작시(예를 들어, 본원에 기재된 사이토카인 프로세스 또는 활성화 프로세스의 시작시) 예를 들어, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 또는 80% 이상의 IL6R-발현 세포(예를 들어, IL6Rα 및/또는 IL6Rβ에 대해 양성인 세포)를 포함한다.

[0914] ***사이토카인 프로세스***

[0915] 일부 구현예에서, 본 발명은 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포(예를 들어, T 세포)의 집단을 제조하는 방법으로서, (1) 세포의 집단을 IL-2, IL-7, IL-15, IL-21, IL-6, 또는 이의 조합으로부터 선택된 사이토카인과 접촉시키는 단계; (2) 세포(예를 들어, T 세포)의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)(예를 들어, DNA 또는 RNA 분자)와 접촉시켜, 핵산 분자를 포함하는 세포(예를 들어, T 세포)의 집단을 제공하는 단계; 및 (3) 보관(예를 들어, 동결보존 배지에 세포의 집단을 재제형화) 또는 투여하기 위해 세포(예를 들어, T 세포)의 집단을 채취하는 단계를 포함하고, (a) 단계 (2)는 단계 (1)과 함께 또는 단계 (1)의 시작 후 5시간 이내, 예를 들어 단계 (1)의 시작 후 1, 2, 3, 4, 또는 5시간 이내에 수행되고, 단계 (3)은 단계 (1)의 시작 후 26시간 이내, 예를 들어 단계 (1)의 시작 후 22, 23, 또는 24시간 이내, 예를 들어 단계 (1)의 시작 후 24시간 이내에 수행되거나, (b) 단계 (3)으로부터의 세포 집단은 단계 (1)의 시작시의 세포 집단과 비교하여, 예를 들어 살아있는 세포의 수로 평가할 때, 증식되지 않거나, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 또는 40% 이하, 예를 들어 10% 이하만큼 증

식되는, 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 단계 (2)의 핵산 분자는 DNA 분자이다. 일부 구현예에서, 단계 (2)의 핵산 분자는 RNA 분자이다. 일부 구현예에서, 단계 (2)의 핵산 분자는 바이러스 벡터, 예를 들어 렌티바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 또는 레트로바이러스 벡터로부터 선택된 바이러스 벡터 상에 있다. 일부 구현예에서, 단계 (2)의 핵산 분자는 비바이러스 벡터 상에 있다. 일부 구현예에서, 단계 (2)의 핵산 분자는 플라스미드 상에 있다. 일부 구현예에서, 단계 (2)의 핵산 분자는 어떠한 벡터 상에도 있지 않다. 일부 구현예에서, 단계 (2)는 CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)를 포함하는 바이러스 벡터로 세포(예를 들어, T 세포)의 집단을 형질도입시키는 단계를 포함한다.

[0916] 일부 구현예에서, 세포(예를 들어, T 세포)의 집단은 대상체의 성분채집 샘플(예를 들어, 백혈구 성분채집 샘플)로부터 수집된다.

[0917] 일부 구현예에서, 성분채집 샘플(예를 들어, 백혈구 성분채집 샘플)은 대상체로부터 수집되어, 동결된 샘플(예를 들어, 동결보존된 샘플)로서 세포 제조 시설로 운송된다. 동결된 성분채집 샘플은 이후 해동되고, 예를 들어 세포 분류기(예를 들어, CliniMACS® Prodigy® 장치)를 이용해 성분채집 샘플로부터 T 세포(예를 들어, CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포)가 선택된다. 선택된 T 세포(예를 들어, CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포)는 이후, 본원에 기재된 사이토카인 프로세스를 이용해 CART 제조를 위해 시딩된다. 일부 구현예에서, 사이토카인 프로세스의 종료시, CAR T 세포는 동결보존되고, 후에 해동되어 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 선택된 T 세포(예를 들어, CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포)는 CART 제조를 위해 시딩되기 전에 1회 이상의 동결-해동을 거친다.

[0918] 일부 구현예에서, 성분채집 샘플(예를 들어, 백혈구 성분채집 샘플)은 대상체로부터 수집되어 신선한 제품(예를 들어, 동결되지 않은 제품)으로서 세포 제조 시설로 운송된다. 예를 들어 세포 분류기(예를 들어, CliniMACS® Prodigy® 장치)를 이용해 성분채집 샘플로부터 T 세포(예를 들어, CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포)가 선택된다. 선택된 T 세포(예를 들어, CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포)는 이후, 본원에 기재된 사이토카인 프로세스를 이용해 CART 제조를 위해 시딩된다. 일부 구현예에서, 선택된 T 세포(예를 들어, CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포)는 CART 제조를 위해 시딩되기 전에 1회 이상의 동결-해동을 거친다.

[0919] 일부 구현예에서, 성분채집 샘플(예를 들어, 백혈구술 성분채집 샘플)은 대상체로부터 수집된다. 예를 들어 세포 분류기(예를 들어, CliniMACS® Prodigy® 장치)를 이용해 성분채집 샘플로부터 T 세포(예를 들어, CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포)가 선택된다. 선택된 T 세포(예를 들어, CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포)는 이후, 동결된 샘플(예를 들어, 동결보존된 샘플)로서 세포 제조 시설로 운송된다. 선택된 T 세포(예를 들어, CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포)는 이후 해동되어, 본원에 기재된 사이토카인 프로세스를 이용해 CART 제조를 위해 시딩된다.

[0920] 일부 구현예에서, 세포(예를 들어, T 세포)가 시딩된 후, 하나 이상의 사이토카인(예를 들어, IL-2, IL-7, IL-15(예를 들어, hetIL-15(IL15/sIL-15Ra)), IL-21, 또는 IL-6(예를 들어, IL-6/sIL-6R)으로부터 선택된 하나 이상의 사이토카인) 및 CAR을 암호화하는 벡터(예를 들어, 렌티바이러스 벡터)(예를 들어, 하나 이상의 벡터)가 세포에 첨가된다. 20~24시간 동안의 인큐베이션 후, 세포는 세척되고 보관 또는 투여를 위해 제형화된다.

[0921] 종래의 CART 제조 접근법과 달리, 본원에 제공된 사이토카인 프로세스는 CD3 및/또는 CD28 자극, 또는 생체외 T 세포 증식을 포함하지 않는다. 항-CD3 및 항-CD28 항체와 접촉되고 생체외에서 광범위하게 증식되는 T 세포는 중심 기억 표현형으로의 분화를 보이는 경향이 있다. 이론에 구애됨이 없이, 본원에 제공된 사이토카인 프로세스는 CART 제조 중에 T 세포의 미분화된 표현형을 보존하거나 증가시켜 대상체에 주입된 후에 더 오래 존속할 수 있는 CART 생성물을 생성한다.

[0922] 일부 구현예에서, 세포의 집단은 하나 이상의 사이토카인(예를 들어, IL-2, IL-7, IL-15(예를 들어, hetIL-15(IL15/sIL-15Ra)), IL-21, 또는 IL-6(예를 들어, IL-6/sIL-6Ra)으로부터 선택된 하나 이상의 사이토카인)과 접촉된다.

[0923] 일부 구현예에서, 세포의 집단은 IL-2와 접촉된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 IL-7과 접촉된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 IL-15(예를 들어, hetIL-15(IL15/sIL-15Ra))와 접촉된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 IL-21과 접촉된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 IL-6(예를 들어, IL-6/sIL-6Ra)과 접촉된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 IL-2 및 IL-7과 접촉된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 IL-2 및 IL-15(예를 들어, hetIL-15(IL15/sIL-15Ra))와 접촉된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 IL-2 및 IL-21과 접촉된다. 일부 구현

예에서, 세포의 집단은 IL-2 및 IL-6(예를 들어, IL-6/sIL-6Ra)과 접촉된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 IL-7 및 IL-15(예를 들어, hetIL-15(IL15/sIL-15Ra))와 접촉된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 IL-7 및 IL-21과 접촉된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 IL-7 및 IL-6(예를 들어, IL-6/sIL-6Ra)과 접촉된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 IL-15(예를 들어, hetIL-15(IL15/sIL-15Ra)) 및 IL-21과 접촉된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 IL-15(예를 들어, hetIL-15(IL15/sIL-15Ra)) 및 IL-6(예를 들어, IL-6/sIL-6Ra)과 접촉된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 IL-21 및 IL-6(예를 들어, IL-6/sIL-6Ra)과 접촉된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 IL-7, IL-15(예를 들어, hetIL-15(IL15/sIL-15Ra)), 및 IL-21과 접촉된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 LSD1 억제제와 추가로 접촉된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 MALT1 억제제와 추가로 접촉된다.

[0924] 일부 구현예에서, 세포의 집단은 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 또는 300 U/ml의 IL-2와 접촉된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 ng/ml의 IL-7과 접촉된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 ng/ml의 IL-15와 접촉된다.

[0925] 일부 구현예에서, 세포의 집단은 CAR을 암호화하는 핵산 분자(예를 들어, 하나 이상의 핵산 분자)와 접촉된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 CAR을 암호화하는 DNA 분자로 형질도입된다.

[0926] 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉시키는 단계와 동시에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉시키는 단계의 시작 후 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 또는 10시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉시키는 단계의 시작 후 5시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉시키는 단계의 시작 후 4시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉시키는 단계의 시작 후 3시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉시키는 단계의 시작 후 2시간 이내에 일어난다. 일부 구현예에서, 세포의 집단을 CAR을 암호화하는 핵산 분자와 접촉시키는 단계는 세포의 집단을 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉시키는 단계의 시작 후 1시간 이내에 일어난다.

[0927] 일부 구현예에서, 세포의 집단은 보관 또는 투여를 위해 채취된다.

[0928] 일부 구현예에서, 세포의 집단은 세포의 집단을 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉시키는 단계의 시작 후 72, 60, 48, 36, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 또는 18시간 이내에 보관 또는 투여를 위해 채취된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 세포의 집단을 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉시키는 단계의 시작 후 26시간 이내에 보관 또는 투여를 위해 채취된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 세포의 집단을 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉시키는 단계의 시작 후 25시간 이내에 보관 또는 투여를 위해 채취된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 세포의 집단을 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉시키는 단계의 시작 후 24시간 이내에 보관 또는 투여를 위해 채취된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 세포의 집단을 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉시키는 단계의 시작 후 23시간 이내에 보관 또는 투여를 위해 채취된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 세포의 집단을 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉시키는 단계의 시작 후 22시간 이내에 보관 또는 투여를 위해 채취된다.

[0929] 일부 구현예에서, 세포의 집단은 생체외에서 증식되지 않는다.

[0930] 일부 구현예에서, 세포의 집단은 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉되기 전의 세포 집단과 비교하여, 예를 들어 살아있는 세포의 수로 평가할 때, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 또는 60% 이하만큼 증식된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉되기 전의 세포 집단과 비교하여, 예를 들어 살아있는 세포의 수로 평가할 때, 5% 이하만큼 증식된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉되기 전의 세포 집단과 비교하여, 예를 들어 살아있는 세포의 수로 평가할 때, 10% 이하만큼 증식된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉되기 전의 세포 집단과 비교하여, 예를 들어 살아있는 세포의 수로 평가할 때,

15% 이하만큼 증식된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉되기 전의 세포 집단과 비교하여, 예를 들어 살아있는 세포의 수로 평가할 때, 20% 이하만큼 증식된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉되기 전의 세포 집단과 비교하여, 예를 들어 살아있는 세포의 수로 평가할 때, 25% 이하만큼 증식된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉되기 전의 세포 집단과 비교하여, 예를 들어 살아있는 세포의 수로 평가할 때, 30% 이하만큼 증식된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉되기 전의 세포 집단과 비교하여, 예를 들어 살아있는 세포의 수로 평가할 때, 35% 이하만큼 증식된다. 일부 구현예에서, 세포의 집단은 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉되기 전의 세포 집단과 비교하여, 예를 들어 살아있는 세포의 수로 평가할 때, 40% 이하만큼 증식된다.

[0931] 일부 구현예에서, 세포의 집단은 전술한 하나 이상의 사이토카인과 접촉되기 전의 세포 집단과 비교하여, 예를 들어 살아있는 세포의 수로 평가할 때, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 20, 24, 36, 또는 48시간 이내에 증식된다.

[0932] 일부 구현예에서, 세포의 집단은 CD3/TCR 복합체(예를 들어, 항-CD3 항체)를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제(예를 들어, 항-CD28 항체)와 시험관내에서 접촉되지 않거나, 또는 접촉되는 경우 접촉 단계는 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 또는 5시간 미만이다.

[0933] 일부 구현예에서, 세포의 집단은 CD3/TCR 복합체(예를 들어, 항-CD3 항체)를 자극하는 제제 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 제제(예를 들어, 항-CD28 항체)와 시험관내에서 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28시간 동안 접촉된다.

[0934] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 사이토카인 프로세스를 이용하여 제조된 세포의 집단은, 세포의 집단을 예를 들어, CD3/TCR 복합체에 결합하는 제제(예를 들어, 항-CD3 항체) 및/또는 세포 표면의 공동자극 분자에 결합하는 제제(예를 들어, 항-CD28 항체)와 접촉시키는 단계를 추가로 포함하는 다른 유사한 방법에 의해 제조된 세포와 비교하여, CAR-발현 세포 중 나이브 세포의 더 높은(예를 들어, 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 또는 60% 더 높은) 백분율을 나타낸다.

[0935] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 사이토카인 프로세스는 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 또는 8% 이하의 혈청을 포함하는 세포 배지에서 수행된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 사이토카인 프로세스는 LSD1 억제제, MALT1 억제제, 또는 이의 조합을 포함하는 세포 배지에서 수행된다.

[0936] ***추가의 예시적인 제조 방법***

[0937] 일부 구현예에서, 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포는 예를 들어 항-CD3/항-CD28 항체 코팅 Dynabeads®를 사용하여 활성화되고, CAR을 암호화하는 하나 이상의 핵산 분자와 접촉된 후, 예를 들어 7, 8, 9, 10, 또는 11일 동안 시험관내에서 증식된다. 일부 구현예에서, 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포는 예를 들어 양성 또는 음성 선택을 사용하여, 신선한 또는 동결보존된 백혈구 성분채집 샘플로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 세포는 CAR, 예를 들어 CD19 CAR을 암호화하는 핵산 분자로 코팅된다.

[0938] ***용리(Elutriation)***

[0939] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 원치 않는 세포, 예를 들어 단핵구 및 모세포를 제거하여 CAR 발현에 적합한 목적하는 면역 이펙터 세포의 강화를 개선시키는 용리 방법을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 용리 방법은 이전에 동결된 샘플, 예를 들어 해동된 샘플로부터의 CAR 발현에 적합한 목적하는 면역 이펙터 세포의 강화를 위해 최적화되어 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 용리 방법은 당업계에 알려진 용리 프로토콜로부터 수집된 세포의 제조와 비교하여 개선된 순도를 갖는 세포의 제조를 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 용리 방법은 특정 등장액(예를 들어, PBS)으로 희석함으로써 출발 샘플, 예를 들어 세포 샘플, 예를 들어 해동된 세포 샘플의 최적화된 점도를 이용하는 것, 및 용리 장치에 의해 수집된 각 분획에 대한 유속과 수집 부피의 최적화된 조합을 이용하는 것을 포함한다. 본 발명에 적용될 수 있는 예시적인 용리 방법은 전문이 본원에 참조로 포함되는 WO 2017/117112의 48~51 페이지에 기술되어 있다.

[0940] ***밀도 구배 원심분리***

[0941] 입양 세포 치료제의 제조는 말초혈액 성분채집 출발물질에 존재하는 혈액 세포 및 혈액 요소의 복합적 혼합물로부터 벗어나 목적하는 세포, 예를 들어 면역 이펙터 세포를 처리하는 것을 필요로 한다. 말초혈액 유래 림프구 샘플은 Ficoll 용액을 통한 밀도 구배 원심분리를 사용하여 성공적으로 단리되었다. 그러나 Ficoll은 임상 용도

에 적합하지 않기 때문에, Ficoll은 치료 용도로 세포를 단리하는 데 바람직한 시약이 아니다. 또한, Ficoll에는 세포에 독성 가능성이 있는 글리콜이 함유되어 있다. 또한, 동결보존 후 해동된 성분채집 생성물의 Ficoll 밀도 구배 원심분리는 최적이 아닌 T 세포 생성물을 생성한다. 예를 들어, Ficoll 용액을 통한 밀도 구배 원심분리에 의해 단리된 세포 제제에서 비-T 세포, 특히 바람직하지 않은 B 세포, 모세포, 및 단핵구의 상대적인 증가와 함께 최종 생성물에서의 T 세포 소실이 관찰되었다.

[0942] 이론에 구애됨이 없이, 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포는 동결보존 중에 탈수되어 신선한 세포보다 밀도가 높아지는 것으로 여겨진다. 이론에 구애됨이 없이, 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포는 다른 혈액 세포보다 더 오래 높은 밀도를 유지하므로, 다른 세포와 비교하여 Ficoll 밀도 구배 분리 중에 더 용이하게 소실되는 것으로 또한 여겨진다. 따라서, 이론에 구애됨이 없이, Ficoll보다 더 큰 밀도를 갖는 배지는 Ficoll 또는 Ficoll과 동일한 밀도(예를 들어, 1.077 g/ml)를 갖는 다른 배지와 비교하여, 목적하는 면역 이펙터 세포의 개선된 단리를 제공하는 것으로 여겨진다.

[0943] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 밀도 구배 원심분리 방법은 요오딕사놀을 포함하는 밀도 구배 배지의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 밀도 구배 배지는 물 중 약 60%의 요오딕사놀을 포함한다.

[0944] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 밀도 구배 원심분리 방법은 Ficoll보다 더 큰 밀도를 갖는 밀도 구배 배지의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 밀도 구배 원심분리 방법은 1.077 g/mL 초과, 예를 들어 1.077 g/mL 초과, 1.1 g/mL 초과, 1.15 g/mL 초과, 1.2 g/mL 초과, 1.25 g/mL 초과, 1.3 g/mL 초과, 1.31 g/mL 초과의 밀도를 갖는 밀도 구배 배지의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 밀도 구배 배지는 약 1.32 g/mL의 밀도를 갖는다.

[0945] 밀도 구배 원심분리의 추가 구현예는 전문이 본원에 참조로 포함되는 WO 2017/117112의 51~53 페이지에 기술되어 있다.

[0946] ***선택에 의한 강화***

[0947] CAR 발현에 적합한 목적하는 면역 이펙터 세포의 강화를 개선하기 위한 특정 세포의 선택 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 선택은 양성 선택, 예를 들어 목적하는 면역 이펙터 세포에 대한 선택을 포함한다. 일부 구현예에서, 선택은 음성 선택, 예를 들어 원치 않는 세포에 대한 선택, 예를 들어 원치 않는 세포의 제거를 포함한다. 구현예에서, 본원에 기재된 양성 또는 음성 선택 방법은 예를 들어, 관류(flow-through) 장치, 예를 들어 본원에 기재된 관류 장치를 사용하여 유동 조건하에 수행된다. 예시적인 양성 및 음성 선택은 전문이 본원에 참조로 포함되는 WO 2017/117112의 53~57 페이지에 기술되어 있다. 선택 방법은 CAR 발현에 적합한 목적하는 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포의 세포 제제를 추가로 강화하기 위해, 예를 들어 세포 처리 시스템이라고도 하는 관류 장치를 사용하여 유동 조건하에 수행될 수 있다. 예시적인 관류 장치는 전문이 본원에 참조로 포함되는 WO 2017/117112의 57~70 페이지에 기술되어 있다. 예시적인 세포 분리 및 비드제거 방법은 전문이 본원에 참조로 포함되는 WO 2017/117112의 70~78 페이지에 기술되어 있다.

[0948] 선택 절차는 WO 2017/117112의 57~70 페이지에 기술된 것에 한정되지 않는다. 컬럼 기술(CliniMACS® Plus 또는 CliniMACS® Prodigy®)과 조합한 CD19, CD14, 및 CD26 Miltenyi 비드를 이용한 원치 않는 세포의 제거를 통한 음성 T 세포 선택, 또는 CD4 및 CD8 Miltenyi 비드와 컬럼 기술(CliniMACS® Plus 또는 CliniMACS® Prodigy®)의 조합을 이용한 양성 T 세포 선택이 사용될 수 있다. 대안적으로, 방출 가능한 CD3 비드(GE Healthcare)를 이용한 무컬럼(column-free) 기술이 사용될 수 있다.

[0949] 또한, ThermoGenesis X 시리즈 장치와 같은 무비드(bead-free) 기술도 활용될 수 있다.

[0950] ***임상적 적용***

[0951] 본원의 모든 프로세스는 임상우수원료의약품제조관리기준(clinical good manufacturing practice, cGMP)에 따라 수행될 수 있다.

[0952] 프로세스는 특히 제조 프로세스의 시작시 출발 원료물질(특히 세포)의 수집 중, 뿐만 아니라, 세포 요법을 위한 세포의 선택 또는 증식을 위한 제조 프로세스 중에도 세포 정제, 강화, 채취, 세척, 농축, 또는 세포 배지 교체에 사용될 수 있다.

[0953] 세포는 임의의 복수의 세포를 포함할 수 있다. 세포는 동일 세포 유형이거나 혼합 세포 유형일 수 있다. 또한, 세포는 하나의 공여체, 예컨대 자가 공여체 또는 세포 요법을 위한 단일 동종이계 공여체로부터 유래할 수

있다. 세포는 예를 들어, 백혈구 성분채집 또는 성분채집에 의해 환자로부터 수득될 수 있다. 세포는 T 세포를 포함할 수 있고, 예를 들어 50% 초과의 T 세포, 60% 초과의 T 세포, 70% 초과의 T 세포, 80% 초과의 T 세포, 또는 90%의 T 세포를 갖는 집단을 포함할 수 있다.

[0954] 선택 프로세스는 배양 및 증식 전에 세포를 선택하는 데 특히 유용할 수 있다. 예를 들어, 항-CD3 및/또는 항 CD28로 코팅된 상자성 입자를 사용하여 증식을 위해 또는 키메라 항원 수용체(CAR) 또는 기타 단백질을 암호화하는 핵산의 도입을 위해 T 세포를 선택할 수 있다. 이러한 프로세스는 급성 림프모구성 백혈병(ALL)의 치료를 위한 CTL019 T 세포를 생산하는 데 사용된다.

[0955] 본원에 개시된 비드제거 프로세스 및 모듈은 세포 요법을 위한 세포의 제조(예를 들어, 배양 및 증식 전 또는 후 세포의 정제)에 특히 유용할 수 있다. 예를 들어, 항-CD3 및/또는 항 CD28 항체로 코팅된 상자성 입자를 사용하여, T 세포, 예를 들어 키메라 항원 수용체(CAR) 또는 기타 단백질을 암호화하는 핵산의 도입에 의해 변형되거나 변형될 T 세포를 선택적으로 증식시켜 CAR이 T 세포에 의해 발현되도록 할 수 있다. 이러한 T 세포의 제조 중에, 비드제거 프로세스 또는 모듈은 상자성 입자로부터 T 세포를 분리하는 데 사용될 수 있다. 이러한 비드제거 프로세스 또는 모듈은 예를 들어, 급성 림프모구성 백혈병(ALL)의 치료를 위한 CTL019 T 세포를 생산하는 데 사용된다.

[0956] 예로서 본원에 설명된 이러한 하나의 프로세스에서, 세포, 예를 들어 T 세포는 성분채집(예를 들어, 백혈구 성분채집)을 통해 공여체(예를 들어, 자가 키메라 항원 수용체 T 세포 생성물로 치료될 환자)로부터 수집된다. 그 후, 수집된 세포는 임의로 예를 들어, 용리 단계에 의해, 또는 표적 세포(예를 들어, T 세포)의 양성 또는 음성 선택을 통해, 정제될 수 있다. 그 후, 상자성 입자, 예를 들어 항-CD3/항-CD28 코팅된 상자성 입자를 세포의 집단에 첨가하여 T 세포를 증식시킬 수 있다. 이러한 프로세스는 또한, 하나 이상의 목적하는 단백질, 예를 들어 CAR, 예를 들어 CD19를 표적화하는 CAR을 암호화하는 핵산이 세포 내로 도입되는 형질도입 단계를 포함할 수 있다. 핵산은 렌티바이러스 벡터에 도입될 수 있다. 그 후, 세포, 예를 들어 렌티바이러스로 형질도입된 세포는 예를 들어, 적합한 배지의 존재하에, 일정 기간 동안, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10일 이상 증식될 수 있다. 증식 후, 본원에 개시된 비드제거 프로세스/모듈은 상자성 입자로부터 목적하는 T 세포를 분리시키는 데 사용될 수 있다. 이러한 프로세스는 본 발명의 프로세스에 따른 하나 이상의 비드제거 단계를 포함할 수 있다. 그 후, 비드제거된 세포는 환자에게 투여하기 위해 제형화될 수 있다. CAR T 세포 및 이의 제조의 예는 예를 들어, WO2012/079000에 추가로 기술되어 있으며, 이는 전체가 본원에 참조로 포함된다. 본 발명의 시스템 및 방법은 WO2012/079000에 기술되거나 이와 관련된 임의의 세포 분리/정제/비드제거 프로세스에 이용될 수 있다. 추가의 CAR T 제조 프로세스는 예를 들어, WO 2016109410 및 WO 2017117112에 기술되어 있으며, 이들은 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0957] 본원의 시스템 및 방법은 종래의 시스템 및 방법과 비교하여 더 적은 수의 바람직한 세포를 쓰고, 세포 외상을 덜 초래하며, 화학 제제에 적게 노출시키거나 노출시키지 않고도 세포로부터 자성 및 임의의 상자성 입자를 더욱 신뢰할 수 있게 제거하여, 다른 세포 요법 제품에 유사하게 도움이 될 수 있다.

[0958] 본 발명의 예시적인 구현예만이 위에 구체적으로 기술되어 있지만, 본 발명의 사상 및 의도한 범위로부터 벗어나지 않고도 이러한 예의 수정 및 변형이 가능함이 인정될 것이다. 예를 들어, 자성 모듈 및 이를 함유하는 시스템이 배열되어 기술된 것들 이외의 다양한 구성에 사용될 수 있다. 또한, 비자성 모듈도 활용될 수 있다. 또한, 이러한 시스템 및 방법은 본원에 구체적으로 기술되지 않은 추가의 구성요소 및 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 방법은 기포를 제거하고 세포 현탁액 또는 완충액 이동에 대한 저항을 감소시키기 위해 구성요소에 먼저 유체를 도입하는 프라이밍을 포함할 수 있다. 나아가, 구현예는 본원에 기재된 방법과 함께 사용하기 위해 본원에 기재된 시스템의 일부만을 포함할 수 있다. 예를 들어, 구현예는 세포 생성물을 생산하기 위해 세포를 분리하거나 비드제거할 수 있는 완전한 시스템을 형성하기 위해 일회용이 아닌 장비 내에서 사용 가능한 일회용 모듈, 호스 등에 관한 것일 수 있다.

[0959] 본 발명과 조합할 수 있는 추가의 제조 방법 및 프로세스가 당해 분야에 기술된 바 있다. 예를 들어, WO 2017/117112의 86~91페이지는 개선된 세척 단계 및 개선된 제조 프로세스를 기술하고 있다.

[0960] ***T 세포의 활성화 및 증식***

[0961] 일반적으로, T 세포는 예를 들어 미국 특허 6,352,694; 6,534,055; 6,905,680; 6,692,964; 5,858,358; 6,887,466; 6,905,681; 7,144,575; 7,067,318; 7,172,869; 7,232,566; 7,175,843; 5,883,223; 6,905,874; 6,797,514; 6,867,041; 및 미국 특허 출원 공보 20060121005호에 기재된 것과 같은 방법을 사용하여 활성화되고

증식될 수 있다.

[0962] 일반적으로, 본 발명의 T 세포는 CD3/TCR 복합체 관련 신호를 자극하는 제제 및 T 세포 표면의 공동자극 분자를 자극하는 리간드가 부착된 표면과의 접촉에 의해 증식될 수 있다. 특히, T 세포 집단은 본원에 기재된 바와 같이, 예컨대 표면에 고정된 항-CD3 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항-CD2 항체와의 접촉에 의해, 또는 칼슘 이오노포어와 함께 단백질 키나제 C 활성화제(예를 들어, 브리오스타틴)와의 접촉에 의해 자극될 수 있다. T 세포 표면의 보조 분자의 공동자극의 경우, 보조 분자에 결합하는 리간드가 사용된다. 예를 들어, T 세포 집단은 T 세포의 증식을 자극하기에 적절한 조건하에 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체와 접촉될 수 있다. CD4+ T 세포 또는 CD8+ T 세포의 증식을 자극하기 위해, 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체가 사용될 수 있다. 항-CD28 항체의 예는 9.3, B-T3, XR-CD28(Diaclone, 프랑스 브장송)을 포함하며, 당업계에 일반적으로 알려진 다른 방법과 같이 사용될 수 있다(Berg et al., Transplant Proc. 30(8):3975-3977, 1998; Haanen et al., J. Exp. Med. 190(9):13191328, 1999; Garland et al., J. Immunol Meth. 227(1-2):53-63, 1999).

[0963] 특정 구현예에서, T 세포에 대한 1차 자극 신호 및 공동자극 신호는 상이한 프로토콜에 의해 제공될 수 있다. 예를 들어 각각의 신호를 제공하는 제제는 용액 중에 존재하거나 표면에 커플링될 수 있다. 표면에 커플링되는 경우, 제제는 동일한 표면에 커플링되거나(즉, "시스" 형성) 개별 표면에 커플링될 수 있다(즉, "트랜스" 형성). 대안적으로, 한 제제는 표면에 커플링되고 다른 제제는 용액 중에 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 공동자극 신호를 제공하는 제제는 세포 표면에 결합되고, 1차 활성화 신호를 제공하는 제제는 용액 중에 존재하거나 표면에 커플링된다. 특정 구현예에서, 두 제제 모두 용액 중에 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 제제는 가용성 형태로 존재하며, 이어서, Fc 수용체 또는 항체 또는 제제에 결합할 다른 결합제를 발현하는 세포와 같은 표면에 가교될 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명에서 T 세포를 활성화하고 증식시키는 데 사용하기 위해 고려되는 인공 항원 제시 세포(aAPC)에 대해서는, 예를 들어 미국 특허 출원 공개 20040101519호 및 20060034810호를 참조한다.

[0964] 일부 구현예에서, 두 제제는 동일한 비드 상에(즉 "시스") 고정되거나 개별 비드에(즉 "트랜스") 고정된다. 예로서, 1차 활성화 신호를 제공하는 제제는 항-CD3 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고, 공동자극 신호를 제공하는 제제는 항-CD28 항체 또는 이의 항원 결합 단편이며, 두 제제 모두 동등한 분자의 양으로 동일한 비드에 공동 고정된다. 일부 구현예에서, CD4+ T 세포 증식 및 T 세포 성장을 위해 비드에 결합된 1:1 비의 각각의 항체가 사용된다. 본 발명의 특정 구현예에서, 비드에 결합된 항 CD3:CD28 항체의 비는 1:1의 비를 사용하여 관찰된 증식과 비교하여 T 세포 증식의 증가가 관찰되도록 사용된다. 일부 구현예에서, 1:1의 비를 사용하여 관찰된 증식과 비교하여 약 1 내지 약 3배의 증가가 관찰된다. 일부 구현예에서, 비드에 결합된 CD3:CD28 항체의 비는 100:1 내지 1:100 및 그 사이의 모든 정수값의 범위이다. 본 발명의 일부 구현예에서, 항-CD3 항체보다 더 많은 항-CD28 항체가 입자에 결합된다(즉, CD3:CD28의 비는 1 미만이다). 본 발명의 특정 구현예에서, 비드에 결합된 항 CD28 항체 대 항 CD3 항체의 비는 2:1보다 크다. 일부 구현예에서, 비드에 결합된 CD3:CD28 비 1:100의 항체가 사용된다. 일부 구현예에서, 비드에 결합된 CD3:CD28 비 1:75의 항체가 사용된다. 일부 구현예에서, 비드에 결합된 CD3:CD28 비 1:50의 항체가 사용된다. 일부 구현예에서, 비드에 결합된 CD3:CD28 비 1:30의 항체가 사용된다. 일부 구현예에서, 비드에 결합된 CD3:CD28 비 1:10의 항체가 사용된다. 일부 구현예에서, 비드에 결합된 CD3:CD28 비 1:3의 항체가 사용된다. 또 다른 일부 구현예에서, 비드에 결합된 CD3:CD28 비 3:1의 항체가 사용된다.

[0965] T 세포 또는 다른 표적 세포를 자극하기 위해 1:500 내지 500:1 및 그 사이의 임의의 정수값의 입자 대 세포 비가 사용될 수 있다. 당업자가 용이하게 이해할 수 있는 바와 같이, 입자 대 세포의 비는 표적 세포에 대한 입자 크기에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 작은 크기의 비드는 적은 수의 세포에만 결합할 수 있지만, 보다 큰 비드는 많은 세포에 결합할 수 있다. 특정 구현예에서, 세포 대 입자의 비는 1:100 내지 100:1 및 그 사이의 임의의 정수값의 범위이고, 추가 구현예에서 1:9 내지 9:1 및 그 사이의 임의의 정수 값을 포함하는 비가 또한 T 세포를 자극하는 데 사용될 수 있다. T 세포 자극을 유발하는 항-CD3 및 항-CD28-커플링된 입자 대 T 세포의 비는 상기 언급된 바와 같이 다양할 수 있지만, 바람직한 특정 값은 1:100, 1:50, 1:40, 1:30, 1:20, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 및 15:1을 포함하고, 하나의 바람직한 비는 적어도 1:1의 입자/T 세포이다. 일부 구현예에서, 1:1 이하의 입자 대 세포의 비가 사용된다. 일부 구현예에서, 바람직한 입자:세포의 비는 1:5이다. 추가 구현예에서, 입자 대 세포의 비는 자극일에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어 일부 구현예에서, 입자 대 세포의 비는 1일차에 1:1 내지 10:1이고, 이후 최대 10일 동안 매일 또는 격일로 추가의 입자가 1:1 내지 1:10의 최종 비(첨가 일의 세포 수 기준)로 세포에 첨가된다. 일부 구현예에서, 입자 대 세포의 비는 자극 1일차에 1:1이고, 자극 3일차 및 5일차에 1:5로 조정된

다. 일부 구현예에서, 입자는 매일 또는 격일 기준으로 자극 1일차에 1:1, 3일차 및 5일차에 1:5의 최종 비로 첨가된다. 일부 구현예에서, 입자 대 세포의 비는 자극 1일차에 2:1이고, 자극 3일차 및 5일차에 1:10으로 조정된다. 일부 구현예에서, 입자는 매일 또는 격일 기준으로 자극 1일차에 1:1, 3일차 및 5일차에 1:10의 최종 비로 첨가된다. 당업자는 다양한 다른 비가 본 발명에 사용하기에 적합할 수 있음을 이해할 것이다. 특히, 비는 입자의 크기 및 세포의 크기 및 유형에 따라 달라질 것이다. 일부 구현예에서, 사용하기에 가장 일반적인 비는 1일차에 대략 1:1, 2:1, 및 3:1이다.

[0966] 본 발명의 추가 구현예에서, T 세포와 같은 세포는 제제-코팅된 비드와 배합되고, 이후에 비드와 세포가 분리된 후, 세포가 배양된다. 일부 구현예에서, 배양 전에, 제제-코팅된 비드와 세포는 분리되지 않고 함께 배양된다. 일부 구현예에서, 자기력과 같은 물리력을 적용하여 비드와 세포를 먼저 농축하여 세포 표면 마커의 라이게이션을 증가시켜 세포 자극을 유도한다.

[0967] 예를 들어, 세포 표면 단백질은 항-CD3 및 항-CD28이 부착되는 상자성 비드(3x28 비드)가 T 세포와 접촉하도록 함으로써 라이게이션될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포(예를 들어, 10^4 내지 10^9개 T 세포)와 비드(예를 들어, 1:1 비의 DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T 상자성 비드)는 완충액, 예를 들어 PBS(칼슘 및 마그네슘과 같은 2가 양이온 미함유)에서 배합된다. 또한, 당업자는 임의의 세포 농도가 사용될 수 있음을 쉽게 이해할 수 있다. 예를 들어, 표적 세포는 샘플에 매우 드물 수 있고 단지 샘플의 0.01%만을 이루거나, 또는 전체 샘플(즉, 100%)이 관심 표적 세포를 포함할 수 있다. 따라서, 임의의 세포 수가 본 발명의 맥락 내에 있다. 특정 구현예에서, 세포와 입자의 최대 접촉을 보장하기 위해, 입자와 세포가 함께 혼합되는 부피를 유의하게 감소시키는(즉, 세포의 농도를 증가시키는) 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어 일부 구현예에서, 약 100억 개 세포/ml, 90억 개/ml, 80억 개/ml, 70억 개/ml, 60억 개/ml, 50억 개/ml, 또는 20억 개 세포/ml의 농도가 사용된다. 일부 구현예에서, 1억 개 세포/ml 초과의 농도가 사용된다. 일부 구현예에서, 1000만, 1500만, 2000만, 2500만, 3000만, 3500만, 4000만, 4500만, 또는 5000만 개 세포/ml의 세포 농도가 사용된다. 또 다른 일부 구현예에서, 7500만, 8000만, 8500만, 9000만, 9500만, 또는 1억 개 세포/ml의 세포 농도가 사용된다. 추가 구현예에서, 1억 2500만 또는 1억 5000만 개 세포/ml의 농도가 사용될 수 있다. 고농도를 사용하면 세포 수율, 세포 활성화, 및 세포 증식을 증가시킬 수 있다. 또한, 높은 세포 농도를 사용하면 관심 표적 항원을 약하게 발현할 수 있는 세포, 예컨대 CD28-음성 T 세포를 보다 효율적으로 포획할 수 있다. 이러한 세포 집단은 치료적 가치를 가질 수 있고, 특정 구현예에서 수득하는 것이 바람직할 것이다. 예를 들어, 고농도의 세포를 사용하면, 보통은 더 약한 CD28 발현을 갖는 CD8+ T 세포를 보다 효율적으로 선택할 수 있다.

[0968] 일부 구현예에서, CAR 분자, 예를 들어 본원에 기재된 CAR 분자를 암호화하는 핵산으로 형질도입된 세포는 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 증식된다. 일부 구현예에서, 세포는 수 시간(예를 들어, 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 18, 21시간) 내지 약 14일(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14일)의 기간 동안 배양 중에 증식된다. 일부 구현예에서, 세포는 4 내지 9일의 기간 동안 증식된다. 일부 구현예에서, 세포는 8일 이하, 예를 들어 7, 6, 또는 5일의 기간 동안 증식된다. 일부 구현예에서, 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 5일 동안 배양 중에 증식되고, 생성된 세포는 동일한 배양 조건하에서 9일 동안 배양 중에 증식된 동일한 세포보다 더 강력하다. 효력은 예를 들어 다양한 T 세포 기능, 예를 들어 증식, 표적 세포 사멸, 사이토카인 생성, 활성화, 이동, 또는 이들의 조합에 의해 정의될 수 있다. 일부 구현예에서, 5일 동안 증식된 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 동일한 배양 조건하에서 9일 동안 배양 중에 증식된 동일한 세포와 비교하여 항원 자극시 세포 배가의 적어도 1, 2, 3, 또는 4배 증가를 보인다. 일부 구현예에서, 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CAR 분자를 발현하는 세포는 5일 동안 배양 중에 증식되고, 생성된 세포는 동일한 배양 조건하에서 9일 동안 배양 중에 증식된 동일한 세포와 비교하여 더 높은 염증촉진 사이토카인 생성, 예를 들어 IFN-γ 및/또는 GM-CSF 수준을 나타낸다. 일부 구현예에서, 5일 동안 증식된 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 동일한 배양 조건하에서 9일 동안 배양 중에 증식된 동일한 세포와 비교하여 염증촉진 사이토카인 생성(pg/ml), 예를 들어 IFN-γ 및/또는 GM-CSF 수준의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 10배 이상의 증가를 보인다.

[0969] 본 발명의 일부 구현예에서, 혼합물은 수 시간(약 3시간) 내지 약 14일, 또는 그 사이의 임의의 시간별 정수값 동안 배양될 수 있다. 일부 구현예에서, 혼합물은 21일 동안 배양될 수 있다. 본 발명의 일부 구현예에서, 비드 및 T 세포는 약 8일 동안 함께 배양된다. 일부 구현예에서, 비드 및 T 세포는 2~3일 동안 함께 배양된다. 또한, T 세포의 배양 시간이 60일 이상이 될 수 있도록 여러 사이클의 자극이 요구될 수 있다. T 세포 배양에 적절한 조건은 혈청(예를 들어, 소태아 또는 인간 혈청), 인터류킨-2(IL-2), 인슐린, IFN-γ, IL-4, IL-7, GM-CSF, IL-10, IL-12, IL-15, TGFβ, 및 TNF-α 또는 당업자에게 알려진 세포 성장을 위한 임의의 다른 첨가제를 포함

하는, 증식 및 생존능에 필요한 인자를 함유할 수 있는 적절한 배지(예를 들어, 최소 필수 배지 또는 RPMI 배지 1640 또는 X-vivo 15(Lonza))를 포함한다. 세포의 성장을 위한 다른 첨가제는 계면활성제, 플라스마네이트, 및 환원제, 예컨대 N-아세틸-시스테인 및 2-머캅토에탄올을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 배지는 아미노산, 피루브산나트륨, 및 비타민이 첨가된, 무혈청이거나 또는 적절한 양의 혈청(또는 혈장) 또는 규정된 세트의 호르몬, 및/또는 T 세포의 성장 및 증식에 충분한 양의 사이토카인(들)이 보충된 RPMI 1640, AIM-V, DMEM, MEM, α-MEM, F-12, X-Vivo 15, X-Vivo 20, 및 Optimizer를 포함할 수 있다. 항생제, 예를 들어 페니실린 및 스트렙토마이신은 실험 배양에만 포함되고, 대상체에 주입되어야 하는 세포의 배양물에는 포함되지 않는다. 표적 세포는 성장을 지지하는 데 필요한 조건, 예를 들어 적절한 온도(예를 들어, 37℃) 및 분위기(예를 들어, 공기 + 5% CO_2)하에 유지된다.

[0970] 일부 구현예에서, 세포는, 예를 들어 유세포 분석과 같은 본원에 기재된 방법에 의해 측정시 14일의 증식 기간에 걸쳐 세포를 적어도 200배(예를 들어, 200배, 250배, 300배, 350배) 증가시키는 하나 이상의 인터류킨을 포함하는 적절한 배지(예를 들어, 본원에 기재된 배지)에서 증식된다. 일부 구현예에서, 세포는 IL-15 및/또는 IL-7(예를 들어, IL-15 및 IL-7)의 존재하에 증식된다.

[0971] 구현예에서, 본원에 기재된 방법, 예를 들어 CAR-발현 세포의 제조 방법은, 예를 들어 항-CD25 항체 또는 이의 단편, 또는 CD25 결합 리간드, IL-2를 사용하여 세포 집단으로부터 T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ T 세포를 제거하는 단계를 포함한다. 세포 집단으로부터 T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ T 세포를 제거하는 방법이 본원에 기술되어 있다. 구현예에서, 방법, 예를 들어 제조 방법은 세포 집단(예를 들어, CD25+ T 세포와 같은 T 조절 세포가 고갈된 세포 집단; 또는 항-CD25 항체, 이의 단편, 또는 CD25 결합 리간드와 이전에 접촉한 세포 집단)을 IL-15 및/또는 IL-7과 접촉시키는 단계를 추가로 포함한다. 예를 들어, 세포 집단(예를 들어, 항-CD25 항체, 이의 단편, 또는 CD25 결합 리간드와 이전에 접촉한 세포 집단)은 IL-15 및/또는 IL-7의 존재하에 증식된다.

[0972] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 CAR-발현 세포의 제조 중에, 예를 들어 생체외에서, 인터류킨-15(IL-15) 폴리펩티드, 인터류킨-15 수용체 알파(IL-15Ra) 폴리펩티드, 또는 IL-15 폴리펩티드 및 IL-15Ra 폴리펩티드 둘 모두의 조합, 예를 들어 hetIL-15를 포함하는 조성물과 접촉된다. 구현예에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 CAR-발현 세포의 제조 중에, 예를 들어 생체외에서, IL-15 폴리펩티드를 포함하는 조성물과 접촉된다. 구현예에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 CAR-발현 세포의 제조 중에, 예를 들어 생체외에서, IL-15 폴리펩티드 및 IL-15 Ra 폴리펩티드 둘 모두의 조합을 포함하는 조성물과 접촉된다. 구현예에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 CAR-발현 세포의 제조 중에, 예를 들어 생체외에서, hetIL-15를 포함하는 조성물과 접촉된다.

[0973] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 생체외 증식 중에 hetIL-15를 포함하는 조성물과 접촉된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 생체외 증식 중에 IL-15 폴리펩티드를 포함하는 조성물과 접촉된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 생체외 증식 중에 IL-15 폴리펩티드 및 IL-15Ra 폴리펩티드 둘 다를 포함하는 조성물과 접촉된다. 일부 구현예에서, 접촉은 림프구 하위집단, 예를 들어 CD8+ T 세포의 생존 및 증식을 초래한다.

[0974] 상이한 자극 횟수에 노출된 T 세포는 상이한 특징을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 전형적인 혈액 또는 성분채집을 거친 말초혈액 단핵 세포 생성물은 세포독성 또는 억제인자 T 세포 집단보다 더 큰 헬퍼 T 세포 집단(TH, CD4+)을 갖는다. CD3 및 CD28 수용체를 자극하는 것에 의한 T 세포의 생체외 증식은 약 8~9일차 이전에는 주로 TH 세포로 이루어진 T 세포 집단을 생성하는 반면, 약 8~9일차 이후 T 세포 집단은 점점 더 큰 TC 세포 집단을 포함한다. 따라서, 치료의 목적에 따라, 대상체에게 주로 TH 세포를 포함하는 T 세포 집단을 주입하는 것이 유리할 수 있다. 이와 유사하게, TC 세포의 항원-특이적 서브세트가 단리된 경우, 이 서브세트를 더 큰 정도로 증식시키는 것이 유리할 수 있다.

[0975] 또한, CD4 및 CD8 마커 외에도, 다른 표현형 마커는 크게 다르지만, 대부분 세포 증식 과정 중에 재현 가능하다. 따라서, 이러한 재현성은 활성화된 T 세포 생성물을 특정 목적에 맞게 조정할 수 있는 능력을 가능하게 한다.

[0976] CAR 분자가 구성되면, 항원 자극 후 T 세포를 증식시키는 능력, 재자극 없이 T 세포 증식을 지속시키는 능력, 및 적절한 시험관내 및 동물 모델에서의 항암 활성과 같은(이에 한정되지 않음) 분자의 활성을 평가하기 위해 다양한 분석이 사용될 수 있다. CAR 분자의 효과를 평가하기 위한 분석법을 이하 더 상세히 기술한다.

[0977] 단량체 및 이량체의 존재를 검출하기 위해 1차 T 세포에서의 CAR 분자 발현에 대한 웨스턴 블롯 분석이 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)] 참조. 매우 간략하게,

CAR 분자를 발현하는 T 세포(CD4$^+$ 및 CD8$^+$ T 세포의 1:1 혼합물)를 10일 넘게 시험관내 증식시킨 후, 환원 조건하에서 용해 및 SDS-PAGE를 수행한다. 전장 TCR-ζ 세포질 도메인 및 내인성 TCR-ζ 쇄를 포함하는 CAR 분자는 TCR-ζ 쇄에 대한 항체를 이용한 웨스턴 블롯에 의해 검출된다. 공유 이량체 형성의 평가를 가능하게 하기 위해, 동일한 T 세포 서브세트를 비환원 조건하에서 SDS-PAGE 분석을 위해 사용한다.

[0978] 항원 자극 후 CAR T 세포의 시험관내 증식은 유세포 분석으로 측정될 수 있다. 예를 들어, CD4$^+$ 및 CD8$^+$ T 세포의 혼합물을 αCD3/αCD28 aAPC로 자극한 후, 분석할 프로모터의 제어하에 GFP를 발현하는 렌티바이러스 벡터를 이용하여 형질도입시킨다. 예시적인 프로모터는 CMV IE 유전자, EF-1α, 유비퀴틴 C, 또는 포스포글리세로키나제(PGK) 프로모터를 포함한다. GFP 형광은 CD4$^+$ 및/또는 CD8$^+$ T 세포 서브세트에서 배양 6일차에 유세포 분석에 의해 평가된다. 예를 들어, 문헌[Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)] 참조. 대안적으로, CD4$^+$ 및 CD8$^+$ T 세포의 혼합물을 0일차에 αCD3/αCD28 코팅된 자성 비드로 자극하고, 2A 리보솜 스키핑 서열을 사용하여 eGFP와 함께 CAR을 발현하는 멀티시스트론 렌티바이러스 벡터를 사용하여 1일차에 CAR로 형질도입시킨다. 배양물은 세척 후, 항원을 발현하는 다발성 골수종 세포주 또는 K562와 같은 항원 발현 세포로 재자극된다. 외인성 IL-2를 배양물에 격일로 100 IU/ml로 첨가한다. 비드 기반 계수를 이용하여 유세포 분석에 의해 GFP$^+$ T 세포를 계수한다. 예를 들어, 문헌[Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)] 참조.

[0979] 재자극 없이 지속되는 CAR$^+$ T 세포 증식도 측정될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)] 참조. 간략하게, 0일차의 αCD3/αCD28 코팅된 자기 비드를 사용한 자극 및 1일차의 표시된 CAR을 이용한 형질도입 후, Coulter Multisizer III 입자 계수기, Nexcelom Cellometer Vision, 또는 Millipore Scepter를 사용하여 배양 8일차에 평균 T 세포 부피(fl)를 측정한다.

[0980] CART 활성을 측정하기 위해 동물 모델을 사용할 수도 있다. 예를 들어, 면역결핍 마우스에서 원발성 인간 다발성 골수종을 치료하기 위해 인간 항원-특이적 CAR$^+$ T 세포를 사용하는 이종이식 모델을 사용할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)] 참조. 매우 간략하게, MM의 확립 후, 처치군에 대해 마우스를 무작위 배정한다. 상이한 수의 CAR T 세포를 MM을 보유하는 면역결핍 마우스에 주사할 수 있다. 매주 간격으로 질환 진행 및 종양 부담에 대해 동물을 평가한다. 로그 순위 검정을 사용하여 그룹에 대한 생존 곡선을 비교한다. 또한, 면역결핍 마우스에서 T 세포 주사 4주 후 절대 말초혈액 CD4$^+$ 및 CD8$^+$ T 세포 수를 분석할 수도 있다. 마우스에게 다발성 골수종 세포를 주사하고 3주 후에, CAR 분자를 발현하도록 조작된 T 세포를 주사한다. T 세포를 주사 전에 모의-형질도입 세포와 혼합하여 45~50% 투입 GFP$^+$ T 세포로 정규화하고, 유세포 분석으로 확인한다. 1주 간격으로 동물을 백혈병에 대해 평가한다. 로그 순위 검정을 사용하여 CAR T 세포 그룹에 대한 생존 곡선을 비교한다.

[0981] 세포 증식 및 사이토카인 생성의 평가는 이전에 예를 들어 문헌[Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]에서 설명된 바 있다. 간략하게, 세척된 T 세포를 항원을 발현하는 K562 세포와 혼합함으로써 마이크로타이터 플레이트에서 CAR IL-15R/IL-15 매개 증식의 평가를 수행하거나, 다른 항원 발현 골수종 세포를 사용 전에 감마선으로 조사한다. 항-CD3(클론 OKT3) 및 항-CD28(클론 9.3) 단일클론 항체는 KT32-BBL 세포를 포함하는 배양물에 첨가되어, 이들 신호가 생체외에서 장기간 CD8$^+$ T 세포 증식을 지지한다는 점에서 T 세포 증식을 자극하기 위한 양성 대조군으로의 역할을 한다. 제조사에서 설명하는 바와 같이 CountBright™ 형광 비드(Invitrogen, Carlsbad, CA) 및 유세포 분석을 사용하여 배양물에서 T 세포를 계수한다. CAR T 세포는 eGFP-2A 연결된 CAR-발현 렌티바이러스 벡터로 조작된 T 세포를 사용한 GFP 발현에 의해 확인된다. GFP를 발현하지 않는 CAR 양성 T 세포의 경우, CAR+ T 세포는 비오틴화 재조합 항원 단백질 및 2차 아비딘-PE 접합체로 검출된다. T 세포 상의 CD4+ 및 CD8$^+$ 발현은 또한 특정 단일클론 항체(BD Biosciences)로 동시에 검출된다. 사이토카인 측정은 제조사의 지침에 따라 인간 TH1/TH2 사이토카인 세포측정 비드 어레이 키트(BD Biosciences, San Diego, CA)를 사용하여 재자극 24시간 후에 수집된 상청액에 대해 수행된다. FACScalibur 유세포 분석기를 사용하여 형광을 평가하고 제조사의 지침에 따라 데이터를 분석한다.

[0982] 세포독성은 표준 51Cr-방출 분석에 의해 평가될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)] 참조. 간략하게, 표적 세포(예를 들어, 항원을 발현하는 K562 계통 및 원발성 다발성 골수종 세포)를 37℃에서 2시간 동안 빈번하게 교반하면서 51Cr(NaCrO4, New England Nuclear, Boston, MA)을 로딩하고, 완전 RPMI에서 2회 세척하고, 마이크로타이터 플레이트에 플레이팅한다. 이펙터 T 세포를 완전 RPMI

에서 다양한 이펙터 세포:표적 세포(E:T) 비로 웰 내의 표적 세포와 혼합한다. 배지만 함유하거나(자연 방출, SR) 트리톤-X 100 세제의 1% 용액을 함유하는(총 방출, TR) 추가의 웰을 또한 제조한다. 37℃에서 4시간 인큐베이션한 후, 각각의 웰로부터 상청액을 채취한다. 이어서, 방출된 51Cr을 감마 입자 계수기(Packard Instrument Co., Waltham, MA)를 사용하여 측정한다. 각각의 조건은 적어도 삼중으로 수행되고, 용해 백분율은 다음의 식: 용해(%) = (ER - SR) / (TR - SR)을 사용하여 계산되며, ER은 각 실험 조건에 대해 방출된 평균 51Cr을 나타낸다. 대안적으로, 세포독성은 Bright-Glo™ 루시퍼라제 분석을 사용하여 평가될 수도 있다.

[0983] 종양-보유 동물 모델에서 CAR-발현 세포의 특정 이동(trafficking) 및 증식을 평가하기 위해 이미징 기술이 사용될 수 있다. 이러한 분석은 예를 들어 문헌[Barrett *et al.*, Human Gene Therapy 22:1575-1586 (2011)]에 설명되어 있다. 간략하게, NOD/SCID/$\gamma c^{-/-}$(NSG) 마우스 또는 다른 면역결핍체에게 다발성 골수종 세포를 정맥내 주사하고, 7일 후 CAR 또는 CAR 구성체를 사용한 전기천공 4시간 후에 CART 세포를 주사한다. 반딧불이 루시퍼라제를 발현하도록 T 세포를 렌티바이러스 구성체로 안정적으로 형질감염시키고, 마우스를 생체발광에 대해 이미징한다. 대안적으로, 다발성 골수종 이종이식 모델에서 CAR^+ T 세포의 단회 주사의 치료 효능 및 특이성은 다음과 같이 측정될 수 있다: 반딧불이 루시페라제를 안정적으로 발현하도록 형질도입된 다발성 골수종 세포를 NSG 마우스에 주사한 다음, 7일 후에 CAR 구성체로 전기천공된 T 세포를 꼬리-정맥에 단회 주사한다. 주사 후 다양한 시점에 동물을 이미징한다. 예를 들어, 5일차(치료 2일 전) 및 8일차(CAR^+ PBL 24시간 후)에 대표적인 마우스에서 반딧불이 루시퍼라제 양성 종양의 광자-밀도 히트 맵을 생성할 수 있다.

[0984] 대안적으로, 또는 본원에 개시된 방법과 조합하여, CAR 세포의 검출 및/또는 정량화(예를 들어, 시험관내 또는 생체내(예를 들어, 임상 모니터링)); 면역 세포 증식 및/또는 활성화; 및/또는 CAR 리간드의 사용을 수반하는 CAR-특이적 선택 중 하나 이상을 위한 방법 및 조성물이 개시된다. 일부 구현예에서, CAR 리간드는 CAR 분자에 결합하는, 예를 들어 CAR의 세포외 항원 결합 도메인에 결합하는 항체(예를 들어, 항원 결합 도메인에 결합하는 항체, 예를 들어 항-이디오타입 항체; 또는 세포외 결합 도메인의 불변 영역에 결합하는 항체)이다. 다른 구현예에서, CAR 리간드는 CAR 항원 분자(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CAR 항원 분자)이다.

[0985] 일부 구현예에서, CAR-발현 세포를 검출 및/또는 정량화하는 방법이 개시된다. 예를 들어, CAR 리간드는 시험관내 또는 생체내에서 CAR-발현 세포를 검출 및/또는 정량화하는 데 사용될 수 있다(예를 들어, 환자에서 CAR-발현 세포의 임상 모니터링, 또는 환자에의 투여). 상기 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0986] CAR 리간드(임의로, 라벨링된 CAR 리간드, 예를 들어 태그, 비드, 방사성 또는 형광 라벨을 포함하는 CAR 리간드)를 제공하는 단계;

[0987] CAR-발현 세포를 획득하는 단계(예를 들어, CAR 세포를 함유하는 샘플, 예컨대 제조 샘플 또는 임상 샘플을 획득하는 단계);

[0988] CAR-발현 세포를 결합이 일어나는 조건하에 CAR 리간드와 접촉시켜, 존재하는 CAR-발현 세포의 수준(예를 들어, 양)을 검출하는 단계. CAR-발현 세포와 CAR 리간드의 결합은 FACS, ELISA 등과 같은 표준 기술을 사용하여 검출할 수 있다.

[0989] 일부 구현예에서, 세포(예를 들어, 면역 이펙터 세포)를 증식 및/또는 활성화하는 방법이 개시된다. 상기 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0990] CAR-발현 세포(예를 들어, 제1 CAR-발현 세포 또는 일시적 발현 CAR 세포)를 제공하는 단계;

[0991] 상기 CAR-발현 세포를 면역 세포 증식 및/또는 급증이 일어나는 조건하에 CAR 리간드, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CAR 리간드와 접촉시켜, 활성화 및/또는 증식된 세포 집단을 생성하는 단계.

[0992] 일부 구현예에서, CAR 리간드는 기질 상에 존재한다(예를 들어, 기질, 예를 들어 비천연 기질에 고정되거나 부착됨). 일부 구현예에서, 기질은 비세포 기질이다. 비세포 기질은 플레이트(예를 들어, 미세적정 플레이트), 막(예를 들어, 니트로셀룰로스 막), 매트릭스, 칩 또는 비드로부터 선택된 고체 지지체일 수 있다. 구현예에서, CAR 리간드는 기질(예를 들어, 기질 표면)에 존재한다. CAR 리간드는 기질에 공유적으로 또는 비공유적으로 고정되거나, 부착되거나, 회합된다(예를 들어, 가교된다). 일부 구현예에서, CAR 리간드는 비드에 부착된다(예를 들어, 공유적으로 부착된다). 전술한 구현예에서, 면역 세포 집단은 시험관내 또는 생체외에서 증식될 수 있다. 상기 방법은 CAR 분자의 리간드의 존재하에, 예를 들어 본원에 기재된 임의의 방법을 사용하여 면역 세포의 집단을 배양하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0993] 다른 구현예에서, 세포를 증식 및/또는 활성화하는 방법은 제2 자극 분자, 예를 들어 CD28의 첨가를 추가로 포함한다. 예를 들어, CAR 리간드 및 제2 자극 분자는 기질, 예를 들어 하나 이상의 비드에 고정되어, 증가된 세포 증식 및/또는 활성화를 제공할 수 있다.

[0994] 또 다른 일부 구현예에서, CAR-발현 세포를 선택 또는 강화하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 CAR-발현 세포를 본원에 기재된 바와 같은 CAR 리간드와 접촉시키는 단계; 및 CAR 리간드의 결합에 기초하여 세포를 선택하는 단계를 포함한다.

[0995] 또 다른 구현예에서, CAR-발현 세포를 고갈, 감소, 및/또는 사멸시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 CAR-발현 세포를 본원에 기재된 바와 같은 CAR 리간드와 접촉시키는 단계; 및 CAR 리간드의 결합에 기초하여 세포를 표적화하여, CAR-발현 세포의 수를 감소시키고/감소시키거나 CAR-발현 세포를 사멸시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, CAR 리간드는 독성제(예를 들어, 독소 또는 세포 제거제)에 커플링된다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 이펙터 세포 활성, 예를 들어 ADCC 또는 ADC 활성을 야기할 수 있다.

[0996] 본원에 개시된 방법에 사용될 수 있는 예시적인 항-CAR 항체는 예를 들어 문헌[WO 2014/190273 및 Jena et al., "Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Specific Monoclonal Antibody to Detect CD19-Specific T cells in Clinical Trials", PLOS March 2013 8:3 e57838]에 기술되어 있고, 이의 내용은 참조로 포함된다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 분자는 항-CD19 항체 분자, 예를 들어 항-CD19 scFv를 인식한다. 예를 들어, 항-이디오타입 항체 분자는 문헌[Jena et al., PLOS March 2013 8:3 e57838]에 기술된 CD19 특이적 CAR mAb 클론 번호 136.20.1과의 결합에 대해 경쟁할 수 있거나; CD19 특이적 CAR mAb 클론 번호 136.20.1과 동일한 CDR(예를 들어, Kabat 정의, Chothia 정의, 또는 Kabat 및 Chothia 정의의 조합을 이용한 VH CDR1, VH CDR2, CH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 중 1개 이상, 예컨대 이들 전부)을 가질 수 있거나; CD19 특이적 CAR mAb 클론 번호 136.20.1처럼 1개 이상(예컨대, 2개)의 가변 영역을 가질 수 있거나, 또는 CD19 특이적 CAR mAb 클론 번호 136.20.1을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 문헌[Jena et al.]에 기술된 방법에 따라 제조되었다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 분자는 WO 2014/190273에 기술된 항-이디오타입 항체 분자이다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 분자는 WO 2014/190273의 항체 분자, 예컨대 136.20.1과 동일한 CDR(예를 들어, VH CDR1, VH CDR2, CH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 중 1개 이상, 예컨대 이들 전부)을 갖거나; WO 2014/190273의 항체 분자의 1개 이상(예컨대, 2개)의 가변 영역을 가질 수 있거나, 또는 WO 2014/190273의 항체 분자, 예컨대 136.20.1을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 항-CAR 항체는 예를 들어, WO 2014/190273에 기술된 CAR 분자의 세포외 결합 도메인의 불변 영역에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-CAR 항체는 CAR 분자의 세포외 결합 도메인의 불변 영역, 예컨대 중쇄 불변 영역(예컨대, CH2-CH3 힌지 영역) 또는 경쇄 불변 영역에 결합한다. 예를 들어, 일부 구현예에서 항-CAR 항체는 WO 2014/190273에 기술된 2D3 단일클론 항체와의 결합에 대해 경쟁하거나, 2D3와 동일한 CDR(예를 들어, VH CDR1, VH CDR2, CH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 중 1개 이상, 예를 들어, 이들 전부)을 갖거나, 또는 2D3의 1개 이상(예컨대, 2개)의 가변 영역을 갖거나, 또는 WO 2014/190273에 기술된 2D3을 포함한다.

[0997] 일부 구현예에서, 본원의 조성물 및 방법은, 예를 들어 2014년 7월 31일에 출원된 US 제62/031,699호에 기술된 바와 같이 T 세포의 특정 서브세트에 대해 최적화되고, 이의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 일부 구현예에서, T 세포의 최적화된 서브세트는 대조군 T 세포, 예를 들어 동일한 구성체를 발현하는 상이한 유형(예를 들어, $CD8^+$ 또는 $CD4^+$)의 T 세포와 비교하여 향상된 지속성을 나타낸다.

[0998] 일부 구현예에서, $CD4^+$ T 세포는 본원에 기재된 CAR 분자를 포함하며, 이 CAR 분자는 $CD4^+$ T 세포에 적합한(예를 들어, 최적화된, 예를 들어 지속성을 향상시키는) 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 ICOS 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, $CD8^+$ T 세포는 본원에 기재된 CAR 분자를 포함하며, 이 CAR 분자는 $CD8^+$ T 세포에 적합한(예를 들어, 최적화된, 예를 들어 지속성을 향상시키는) 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 4-1BB 도메인, CD28 도메인, 또는 ICOS 도메인 이외의 다른 공동자극 도메인을 포함한다.

[0999] 일부 구현예에서, 대상체, 예를 들어 암을 앓는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 기술된다. 상기 방법은 상기 대상체에게

[1000] 1) CAR 분자를 포함하는 $CD4^+$ T 세포(CAR^{CD4+})로서,

[1001] 항원 결합 도메인, 예를 들어 본원에 기재된 항원 결합 도메인;

[1002] 막관통 도메인; 및

[1003] 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 제1 공동자극 도메인, 예를 들어 ICOS 도메인을 포함하는 $CD4^+$ T 세포; 및

[1004] 2) CAR 분자를 포함하는 $CD8^+$ T 세포(CAR^{CD8+})로서,

[1005] 항원 결합 도메인, 예를 들어 본원에 기재된 항원 결합 도메인;

[1006] 막관통 도메인; 및

[1007] 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 제2 공동자극 도메인, 예를 들어 4-1BB 도메인, CD28 도메인, 또는 ICOS 도메인 이외의 다른 공동자극 도메인을 포함하는 $CD8^+$ T 세포

[1008] 의 유효량을 투여하는 단계를 포함하며,

[1009] CAR^{CD4+}와 CAR^{CD8+}는 서로 상이하다.

[1010] 임의로, 상기 방법은

[1011] 3) CAR 분자를 포함하는 제2 CD8+ T 세포(제2 CAR^{CD8+})로서,

[1012] 항원 결합 도메인, 예를 들어 본원에 기재된 항원 결합 도메인;

[1013] 막관통 도메인; 및

[1014] 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CD8+ T 세포를 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 제2 CAR^{CD8+}는 CAR^{CD8+} 상에 존재하지 않는 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 공동자극 신호전달 도메인을 포함하고, 임의로 ICOS 신호전달 도메인을 포함하지 않는다.

[1015] 당업계에 알려진 것들을 포함한 다른 분석법이 또한 본 발명의 CAR 분자를 평가하기 위해 사용될 수 있다.

[1016] **CAR 세포와의 병용 요법**

[1017] 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 다른 공지된 제제 및 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이 "조합하여" 투여된다는 것은 대상체가 장애를 앓는 동안 2가지(또는 그 이상)의 상이한 치료가 대상체에게 전달된다는 것, 예를 들어 대상체가 장애로 진단된 후 및 장애가 치유 또는 제거되거나 다른 이유로 치료가 중단되기 전에 2가지 이상의 치료가 전달된다는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 2차 치료가 시작될 때 1차 치료의 전달이 여전히 일어나고 있어 투여 면에서 중복되는 부분이 있다. 본원에서 이를 "동시" 또는 "병행 전달"이라고도 한다. 다른 구현예에서, 하나의 치료의 전달은 다른 치료의 전달이 시작되기 전에 종료된다. 어느 경우든 일부 구현예에서, 치료는 병용 투여로 인해 더 효과적이다. 예를 들어 제2 치료가 보다 효과적이고, 예를 들어 더 적은 제2 치료에 의해 등가의 효과가 관찰되거나, 또는 제1 치료의 부재하에 제2 치료가 투여된 경우에 관찰되는 것보다 더 큰 정도로 제2 치료가 증상을 감소시키거나, 또는 제1 치료에 의해 유사한 상황이 관찰된다. 일부 구현예에서, 전달은 증상의 감소, 또는 장애와 관련된 다른 파라미터가 다른 치료의 부재하에 전달된 하나의 치료에서 관찰되는 것보다 더 크도록 이루어진다. 상기 2가지 치료의 효과는 부분적으로 상가적이거나, 완전히 상가적이거나, 상가적인 것보다 클 수 있다. 전달은 제2 치료가 전달될 때 전달된 제1 치료의 효과가 여전히 검출 가능하도록 이루어질 수 있다.

[1018] 본원에 기재된 CAR-발현 세포 및 적어도 하나의 추가의 치료제는 동시에, 동일한 조성물로 또는 개별 조성물로, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적 투여의 경우, 본원에 기재된 CAR-발현 세포가 먼저 투여되고 추가 제제가 두 번째로 투여되거나, 투여 순서가 바뀔 수 있다.

[1019] CAR 요법 및/또는 다른 치료제, 절차 또는 방식은 활성 장애의 기간 동안, 또는 관해 또는 더 낮은 활성 질환의 기간 동안 투여될 수 있다. CAR 요법은 장애의 다른 치료 전, 치료와 동시에, 치료 후, 또는 관해 중에 투여될 수 있다.

[1020] 병용 투여시, CAR 요법 및 추가 제제(예를 들어, 제2 또는 제3 제제), 또는 이들 전부는 개별적으로(예를 들어, 단독요법으로서) 사용되는 각 제제의 양 또는 투여량과 비교하여 많거나, 적거나 또는 동일한 양 또는 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, CAR 요법, 추가의 제제(예를 들어, 제2 또는 제3 제제), 또는 이들 전부의 투여되는 양 또는 투여량은 개별적으로(예를 들어, 단독요법으로서) 사용되는 각 제제의 양 또는 투여량보다 적

다(예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50% 적다). 다른 구현예에서, CAR 요법, 추가의 제제(예를 들어, 제2 또는 제3 제제), 또는 이들 전부의, 목적하는 효과(예를 들어, 암의 치료)를 발생시키는 양 또는 투여량은 개별적으로(예를 들어, 단독요법으로서) 사용되는 각 제제가 동일한 치료 효과를 달성하는데 필요한 양 또는 투여량보다 적다(예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50% 적다).

[1021] 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 CAR-발현 세포 요법, 본원에 기재된 RNA 분자(또는 RNA 분자를 암호화하는 핵산 분자), 및 추가 치료제를 포함하는 병용 요법을 개시한다.

[1022] **생체고분자 CAR 전달 방법**

[1023] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의 CAR-발현 세포는 생체고분자 스캐폴드, 예를 들어 생체고분자 임플란트를 통해 대상체에게 투여되거나 전달될 수 있다. 생체고분자 스캐폴드는 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 전달, 증식, 및/또는 분산을 지지하거나 강화할 수 있다. 생체고분자 스캐폴드는 자연발생적 또는 합성적일 수 있는 생체적합성(예를 들어, 염증 또는 면역 반응을 실질적으로 유도하지 않음) 및/또는 생분해성 중합체를 포함한다.

[1024] 적합한 생체고분자의 예는 한천, 아가로스, 알기네이트, 알기네이트/칼슘 포스페이트 시멘트(CPC), 베타-갈락토시다제(β-GAL), (1,2,3,4,6-펜타아세틸 a-D-갈락토스), 셀룰로스, 키틴, 키토산, 콜라겐, 엘라스틴, 젤라틴, 히알루론산 콜라겐, 하이드록시아파타이트, 폴리(3-하이드록시부티레이트-코-3-하이드록시-헥사노에이트)(PHBHHx), 폴리(락티드), 폴리(카프로락톤)(PCL), 폴리(락티드-코-글리콜리드)(PLG), 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 폴리(락트산-코-글리콜산)(PLGA), 폴리프로필렌 옥사이드(PPO), 폴리비닐 알코올(PVA), 실크, 대두 단백질, 및 대두 단백질 단리물을, 단독으로 또는 임의의 농도 및 임의의 비로 임의의 다른 고분자 조성물과 조합하여 포함하나 이에 한정되지 않는다. 생체고분자는 부착- 또는 이동-촉진 분자, 예를 들어 림프구의 콜라겐 수용체에 결합하는 콜라겐-유사 펩티드, 및/또는 자극 분자에 의해 증대 또는 변형되어, 전달될 세포의 전달, 증식, 또는 기능, 예를 들어 항암 활성을 강화할 수 있다. 생체고분자 스캐폴드는 주사가능한, 예를 들어 겔 또는 반고체, 또는 고체 조성물일 수 있다.

[1025] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 대상체에 전달되기 전에 생체고분자 스캐폴드에 시딩된다. 구현예에서, 생체고분자 스캐폴드는 예를 들어 스캐폴드의 생체고분자에 통합되거나 접합된, 본원에 기재된 하나 이상의 추가 치료제(예를 들어, 또 다른 CAR-발현 세포, 항체, 또는 소분자) 또는 CAR-발현 세포의 활성을 강화하는 제제를 추가로 포함한다. 구현예에서, 생체고분자 스캐폴드는 예를 들어 종양 내로 주사되거나, 외과적으로 종양에 또는 항종양 효과를 매개하기에 충분한 종양의 근접 내에 이식된다. 생체고분자 조성물 및 이의 전달 방법의 추가의 예는 문헌[Stephan et al., *Nature Biotechnology*, 2015, 33:97-101; 및 WO2014/110591]에 기재되어 있다.

[1026] **CAR 세포와 관련된 약학적 조성물 및 치료**

[1027] 본 발명의 약학적 조성물은, 본원에 기재된 바와 같은 CAR-발현 세포, 예를 들어 복수의 CAR-발현 세포를 하나 이상의 약학적으로 또는 생리학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 또는 부형제와 조합하여 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 중성 완충 식염수, 인산염 완충 식염수 등과 같은 버퍼; 글루코스, 만노스, 수크로스 또는 덱스트란, 만니톨과 같은 탄수화물; 단백질; 폴리펩티드 또는 아미노산(예를 들어, 글리신); 항산화제; EDTA 또는 글루타티온과 같은 킬레이트제; 아쥬반트(예를 들어, 수산화알루미늄); 및 보존제를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 일부 구현예에서 정맥내 투여용으로 제형화된다.

[1028] 본 발명의 약학적 조성물은 치료할(또는 예방할) 질환에 적절한 방식으로 투여될 수 있다. 투여의 양 및 빈도는 환자의 상태, 환자의 질환의 유형 및 중증도와 같은 인자에 의해 결정될 것이지만, 적절한 투여량은 임상 시험에 의해 결정될 수 있다.

[1029] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 예를 들어 내독소, 미코플라스마, 복제가능 렌티바이러스(RCL), p24, VSV-G 핵산, HIV gag, 잔류 항-CD3/항-CD28 코팅 비드, 마우스 항체, 풀링된 인간 혈청, 소혈청 알부민, 소혈청, 배양 배지 성분, 벡터 패키징 세포 또는 플라스미드 성분, 박테리아 및 진균으로 이루어진 군으로부터 선택된 오염물이 실질적으로 없다(예를 들어, 검출 가능한 수준으로 존재하지 않는다). 일부 구현예에서, 박테리아는 알칼리게네스 파에칼리스(Alcaligenes faecalis), 칸디다 알비칸스(Candida albicans), 에세리키아 콜라이(Escherichia coli), 헤모필루스 인플루엔자(Haemophilus influenza), 네이세리아 메닌기티데스(Neisseria meningitides), 슈도모나스 아에루기노사(Pseudomonas aeruginosa), 스타필로코쿠스 아우레우스(Staphylococcus aureus), 스트렙토코쿠스 뉴모니아(Streptococcus pneumonia), 및 스트렙토코쿠스 피오게네스

(Streptococcus pyogenes) 그룹 A로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나이다.

[1030] "면역학적 유효량", "항종양 유효량", "종양억제 유효량", 또는 "치료량"이 표시되는 경우, 투여할 본 발명의 조성물의 정확한 양은 연령, 체중, 종양 크기, 감염 또는 전이의 정도, 및 환자(대상체) 상태의 개인차를 고려하여 의사가 결정할 수 있다. 일반적으로, 본원에 기재된 T 세포를 포함하는 약학적 조성물은 10^4 내지 10^9개 세포/kg(체중), 일부 예에서 10^5 내지 10^6개 세포/kg(체중)의 투여량(상기 범위 내의 모든 정수값 포함)으로 투여될 수 있음이 언급될 수 있다. T 세포 조성물은 또한 이러한 투여량으로 다회 투여될 수 있다. 세포는 면역요법에서 일반적으로 알려져 있는 주입 기술을 사용하여 투여될 수 있다(예를 들어, 문헌[Rosenberg et al., New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988] 참조).

[1031] 특정 구현예에서, 활성화된 T 세포를 대상체에게 투여한 후, 후속적으로 재채혈하고(또는 성분채집을 수행하고), 본 발명에 따라 그로부터 T 세포를 활성화하고, 이러한 활성화되고 증식된 T 세포를 환자에게 재주입하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 프로세스는 수주마다 다회 수행될 수 있다. 특정 구현예에서, T 세포는 10 cc 내지 400 cc의 채혈로부터 활성화될 수 있다. 특정 구현예에서, T 세포는 세포는 20 cc, 30 cc, 40 cc, 50 cc, 60 cc, 70 cc, 80 cc, 90 cc, 또는 100 cc의 채혈로부터 활성화된다.

[1032] 본 발명의 조성물의 투여는 에어로졸 흡입, 주사, 섭취, 수혈, 피하삽입 또는 이식에 의한 것을 포함하는 임의의 편리한 방식으로 수행될 수 있다. 본원에 기재된 조성물은 경동맥으로, 피하로, 피내로, 종양내로, 결절내로, 수질내로, 근육내로, 정맥내(i.v.) 주사에 의해, 또는 복강내로 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 T 세포 조성물은 피내 또는 피하 주사에 의해 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 CAR-발현 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포) 조성물은 정맥내 주사에 의해 투여된다. CAR-발현 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)의 조성물은 종양, 림프절, 또는 감염 부위 내로 직접 주사될 수 있다.

[1033] 일부 구현예에서, 대상체는 백혈구를 생체외 수집, 강화, 또는 고갈시켜 관심 세포, 예를 들어 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)를 선택 및/또는 단리하는 백혈구 성분채집을 거칠 수 있다. 이들 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포) 단리물은 당업계에 알려진 방법에 의해 증식될 수 있고, 본 발명의 하나 이상의 CAR 구성체가 도입되어 본 발명의 CAR-발현 세포(예를 들어, CAR T 세포 또는 CAR-발현 NK 세포)를 생성할 수 있도록 처리될 수 있다. 이를 필요로 하는 대상체는 후속적으로 고용량 화학요법에 이은 말초혈액 줄기세포 이식을 이용한 표준 치료를 받을 수 있다. 특정 구현예에서, 이식 후 또는 이식과 동시에, 대상체는 본 발명의 증식된 CAR-발현 세포(예를 들어, CAR T 세포 또는 NK 세포)의 주입을 받는다. 일부 구현예에서, 증식된 세포는 수술 전 또는 수술 후에 투여된다.

[1034] 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 CAR 분자를 발현하는 하나 이상의 세포를 투여하기 전에 대상체에서 림프구제거가 수행된다. 구현예에서, 림프구제거는 멜팔란, 시톡산, 시클로포스파미드, 및 플루다라빈 중 하나 이상을 투여하는 것을 포함한다.

[1035] 환자에게 투여할 상기 치료제의 투여량은 치료 중인 병태의 정확한 속성 및 치료제의 수여자에 따라 달라질 것이다. 인간 투여를 위한 투여량의 스케일링은 당업계에서 허용되는 관행에 따라 수행될 수 있다. CAMPATH에 대한 용량은 예를 들어 일반적으로 성인 환자의 경우 1 내지 약 100 mg 범위일 수 있고, 보통 1 내지 30일의 기간 동안 매일 투여된다. 일부 예에서 1일 최대 40 mg의 더 많은 용량이 사용될 수 있지만, 바람직한 1일 용량은 1일 1 내지 10 mg이다(미국 특허 6,120,766호에 기재되어 있음).

[1036] 일부 구현예에서, CAR 분자는 예를 들어 시험관내 전사를 사용하여 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포) 내로 도입되고, 대상체(예를 들어, 인간)는 본 발명의 CAR 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)의 초기 투여를 받고, 본 발명의 CAR 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)의 1회 이상의 후속 투여를 받으며, 1회 이상의 후속 투여는 이전 투여 후 15일 미만, 예를 들어 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 또는 2일째 투여된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 CAR 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)가 대상체(예를 들어, 인간)에게 매주 1회 초과로 투여된다(예를 들어, 본 발명의 CAR 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)가 매주 2, 3, 또는 4회 투여된다). 일부 구현예에서, 대상체(예를 들어, 인간 대상체)는 CAR 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)를 매주 1회 초과로 투여받고(예를 들어, 매주 2, 3, 또는 4회 투여)(본원에서 사이클이라고도 함), 이후 CAR 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)를 1주일간 투여하지 않고, 이어서 대상체에게 CAR 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)를 1회 이상 추가 투여한다(예를 들어, CAR 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)의 매주 1회 초과 투여). 일부 구현예에서, 대상체(예를 들어, 인간 대상체)는 CAR 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포

또는 NK 세포)의 1회 초과의 사이클을 투여받고, 각 사이클 사이의 시간은 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 또는 3일 미만이다. 일부 구현예에서, CAR 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)는 매주 3회 투여를 위해 격일로 투여된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 CAR 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8주 이상 동안 투여된다.

[1037] 일부 구현예에서, CAR-발현 세포(예를 들어, CART 또는 CAR-발현 NK 세포)는 렌티 바이러스 벡터, 예컨대, 렌티 바이러스를 사용하여 생성된다. 이러한 방식으로 생성된 CAR-발현 세포(예를 들어, CART 또는 CAR-발현 NK 세포)는 안정적인 CAR 발현을 나타낼 것이다.

[1038] 일부 구현예에서, CAR-발현 세포, 예를 들어 CART는 감마레트로바이러스 벡터, 예를 들어 본원에 기재된 감마레트로바이러스 벡터와 같은 바이러스 벡터를 사용해 생성된다. 이러한 벡터를 사용하여 생성된 CART는 안정적인 CAR 발현을 가질 수 있다.

[1039] 일부 구현예에서, CAR-발현 세포(예를 들어, CART 또는 CAR-발현 NK 세포)는 형질도입 후 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15일 동안 CAR 벡터를 일시적으로 발현한다. CAR 분자의 일시적 발현은 RNA CAR 벡터 전달에 의해 달성될 수 있다. 일부 구현예에서, CAR RNA는 전기천공에 의해 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포 내로 형질도입된다.

[1040] 일시적으로 발현하는 CAR-발현 세포(예를 들어, CART 또는 CAR-발현 NK 세포)(특히, 뮤린 scFv 보유 CAR-발현 세포(예를 들어, CART 또는 CAR-발현 NK 세포))를 사용하여 치료 중인 환자에서 발생할 수 있는 잠재적인 문제는 여러 치료 후의 아나필락시스이다.

[1041] 이러한 이론에 구애됨이 없이, 이러한 아나필락시스 반응은 체액성 항-CAR 반응, 즉, 항-IgE 이소타입을 갖는 항-CAR 항체를 발생시키는 환자에 의해 유발될 수 있는 것으로 여겨진다. 환자의 항체 생성 세포는 항원에 대한 노출이 10~14일간 중단될 때 IgG 이소타입(아나필락시스를 유발하지 않음)으로부터 IgE 이소타입으로 클래스 전환을 거치는 것으로 여겨진다.

[1042] 환자가 일시적 CAR 요법(예컨대, RNA 형질도입에 의해 생성된 것)의 과정 동안 항-CAR 항체 반응을 생성할 위험이 높은 경우, CAR-발현 세포(예를 들어, CART 또는 CAR-발현 NK 세포) 주입 중단은 10~14일 넘게 지속되어서는 안 된다.

[1043] **CAR 유효성, 대상체 적합성, 또는 샘플 적합성을 평가하기 위한 바이오마커 사용 방법**

[1044] 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체(예를 들어, 암을 앓는 대상체)에서 CAR-발현 세포 요법의 유효성을 평가하거나 모니터링하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 CAR 요법에 대한 유효성, 대상체 적합성, 또는 샘플 적합성 값을 획득하는 단계를 포함하며, 상기 값은 CAR-발현 세포 요법의 유효성 또는 적합성을 나타낸다.

[1045] 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 CAR-발현 세포 요법을 받기 전에, 받는 중에, 또는 받은 후에 평가된다.

[1046] 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 반응자(예를 들어, 완전 반응자)는 비반응자와 비교하여, 더 큰 수준 또는 활성의 GZMK, PPF1BP2, 또는 나이브 T 세포 중 1, 2종 이상(모두)을 갖거나, 또는 갖는 것으로 확인된다.

[1047] 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 비반응자는 반응자와 비교하여, 더 큰 수준 또는 활성의, IL22, IL-2RA, IL-21, IRF8, IL8, CCL17, CCL22, 이펙터 T 세포, 또는 조절 T 세포 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7종 이상(예를 들어, 모두)을 갖거나, 또는 갖는 것으로 확인된다.

[1048] 일부 구현예에서, 재발자는 비재발자와 비교하여 증가된 발현 수준의 MIR199A1, MIR1203, uc021ovp, ITM2C, 및 HLA-DQB1 유전자 중 1종 이상(예를 들어, 2, 3, 4종 또는 모두), 및/또는 비재발자와 비교하여 감소된 발현 수준의 PPIAL4D, TTTY10, TXLNG2P, MIR4650-1, KDM5D, USP9Y, PRKY, RPS4Y2, RPS4Y1, NCRNA00185, SULT1E1, 및 EIF1AY 유전자 중 1종 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11종, 또는 모두)을 갖거나, 또는 갖는 것으로 확인된 환자이다.

[1049] 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 비반응자는 보다 큰 백분율의 면역 세포 고갈 마커, 예를 들어 1, 2종 이상의 면역 체크포인트 억제제(예를 들어, PD-1, PD-L1, TIM-3, 및/또는 LAG-3)를 갖거나, 또는 갖는 것으로 확인된다. 일부 구현예에서, 비반응자는 반응자로부터의 PD-1 또는 LAG-3 발현 면역 이펙터 세포의 백분율과 비교하여, 더 큰 백분율의 PD-1, PD-L1, 또는 LAG-3 발현 면역 이펙터 세포(예를 들어, CD4+ T 세포 및/또

는 CD8+ T 세포)(예를 들어, CAR-발현 CD4+ 세포 및/또는 CD8+ T 세포)를 갖거나, 또는 갖는 것으로 확인된다.

[1050] 일부 구현예에서, 비반응자는 보다 큰 백분율의, 고갈된 표현형을 갖는 면역 세포, 예를 들어 적어도 2종의 고갈 마커를 공동 발현하는, 예를 들어 PD-1, PD-L1, 및/또는 TIM-3을 공동 발현하는 면역 세포를 갖거나, 또는 갖는 것으로 확인된다. 다른 구현예에서, 비반응자는 보다 큰 백분율의, 고갈된 표현형을 갖는 면역 세포, 예를 들어 적어도 2종의 고갈 마커를 공동 발현하는, 예를 들어 PD-1 및 LAG-3을 공동 발현하는 면역 세포를 갖거나, 또는 갖는 것으로 확인된다.

[1051] 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 비반응자는 CAR-발현 세포 요법에 대한 반응자(예를 들어, 완전 반응자)와 비교하여 CAR-발현 세포 집단에서 더 큰 백분율의 PD-1/ PD-L1+/LAG-3+ 세포를 갖거나, 또는 갖는 것으로 확인된다.

[1052] 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 부분 반응자는 CAR-발현 세포 집단에서 반응자보다 더 큰 백분율의 PD-1/ PD-L1+/LAG-3+ 세포를 갖거나, 또는 갖는 것으로 확인된다.

[1053] 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 비반응자는 CAR-발현 세포 세포 집단에서 PD1/ PD-L1+ CAR+의 고갈된 표현형 및 LAG3의 공동 발현을 갖거나, 또는 갖는 것으로 확인된다.

[1054] 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 비반응자는 반응자(예를 들어, 완전 반응자)와 비교하여 CAR-발현 세포 집단에서 더 큰 백분율의 PD-1/ PD-L1+/TIM-3+ 세포를 갖거나, 또는 갖는 것으로 확인된다.

[1055] 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 부분 반응자는 CAR-발현 세포 집단에서 반응자보다 더 큰 백분율의 PD-1/ PD-L1+/TIM-3+ 세포를 갖거나, 또는 갖는 것으로 확인된다.

[1056] 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 성분채집 샘플 내의 CD8+ CD27+ CD45RO- T 세포의 존재는 CAR-발현 세포 요법에 대한 대상체 반응의 양성 예측인자이다.

[1057] 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 성분채집 샘플 중의 높은 백분율의 PD1+ CAR+ 및 LAG3+ 또는 TIM3+ T 세포는 CAR-발현 세포 요법에 대한 대상체 반응의 불량한 예후 예측인자이다.

[1058] 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 반응자(예를 들어, 완전 또는 부분 반응자)는 다음 프로파일 중 1, 2, 3개 이상(또는 전부)을 갖는다:

[1059] (i) 기준값, 예를 들어 비반응자의 CD27+ 면역 이펙터 세포의 수와 비교하여, 더 큰 수의 CD27+ 면역 이펙터 세포를 가짐;

[1060] (ii) 기준값, 예를 들어 비반응자의 CD8+ T 세포의 수와 비교하여, 더 큰 수의 CD8+ T 세포를 가짐;

[1061] (iii) 기준값, 예를 들어 비반응자의 하나 이상의 체크포인트 억제제를 발현하는 세포의 수와 비교하여, 더 적은 수의, 하나 이상의 체크포인트 억제제, 예를 들어 PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, 또는 KLRG-1, 또는 이의 조합으로부터 선택된 체크포인트 억제제를 발현하는 면역 세포를 가짐; 또는

[1062] (iv) 기준값, 예를 들어 비반응자의 휴면 T_{EFF} 세포, 휴면 T_{REG} 세포, 나이브 CD4 세포, 비자극 기억 세포, 또는 초기 기억 T 세포의 수와 비교하여, 더 큰 수의, 휴면 T_{EFF} 세포, 휴면 T_{REG} 세포, 나이브 CD4 세포, 비자극 기억 세포, 또는 초기 기억 T 세포, 또는 이의 조합 중 1, 2, 3, 4종 이상(전부)을 가짐.

[1063] 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 사이토카인 수준 또는 활성은 사이토카인 CCL20/MIP3a, IL17A, IL6, GM-CSF, IFN-γ, IL10, IL13, IL2, IL21, IL4, IL5, IL9 또는 TNFα, 또는 이들의 조합 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8종 이상(또는 모두)으로부터 선택된다. 사이토카인은 IL-17a, CCL20, IL2, IL6, 또는 TNFa 중 1, 2, 3, 4종 이상(모두)으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 증가된 수준 또는 활성의 사이토카인은 IL-17a 및 CCL20 중 1종 또는 둘 다로부터 선택되고, 이는 증가된 반응성 또는 감소된 재발을 나타낸다.

[1064] 구현예에서, 본원의 방법에 의해 확인된 반응자, 비반응자, 재발자, 또는 비재발자는 임상 기준에 따라 추가로 평가될 수 있다. 예를 들어, 완전 반응자는 치료에 대해 완전 반응, 예를 들어 완전 관해를 나타내는 질환, 예를 들어 암을 앓는 대상체를 갖거나, 이러한 대상체로 확인된다. 완전 반응은 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 NCCN Guidelines®, 또는 문헌[Cheson et al, J Clin Oncol 17:1244 (1999)] 및 문헌[Cheson et al., "Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma", J Clin Oncol 25:579-586 (2007)](이들 모두는 전문이 본원에 참조로 포함됨)을 사용하여 확인될 수 있다. 부분 반응자는 치료에 대해 부분 반응, 예를 들어 부분 관해를 나타내는 질환, 예를 들어 암을 앓는 대상체를 갖거나, 이러한 대상체로 확인된다. 부분 반응은, 예를 들

어 본원에 기재된 바와 같은 NCCN Guidelines® 또는Cheson 기준을 이용하여 확인될 수 있다. 비반응자는 치료에 대해 반응을 나타내지 않는 질환, 예를 들어 암을 앓는 대상체를 갖거나, 이러한 대상체로 확인되며, 예를 들어 이러한 환자는 안정 질환 또는 진행성 질환을 앓는다. 비반응자는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 NCCN Guidelines® 또는Cheson 기준을 이용하여 확인될 수 있다.

[1065] 대안적으로, 또는 본원에 개시된 방법과 조합하여, 상기 값에 반응하여, 다음 단계 중 1, 2, 3, 4개 이상을 수행한다:

[1066] 예를 들어 반응자 또는 비재발자에게, CAR-발현 세포 요법을 투여하는 단계;

[1067] 변경된 용량의 CAR-발현 세포 요법을 투여하는 단계;

[1068] CAR-발현 세포 요법의 스케줄 또는 시간 경과를 변경하는 단계;

[1069] 예를 들어 비반응자 또는 부분 반응자에게, CAR-발현 세포 요법과 조합하여 추가 제제, 예를 들어 체크포인트 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 체크포인트 억제제를 투여하는 단계;

[1070] CAR-발현 세포 요법을 이용한 치료 전에 대상체에서 더 어린 T 세포의 수를 증가시키는 요법을 비반응자 또는 부분 반응자에게 투여하는 단계;

[1071] 부분 반응자로 확인된 대상체에 대해, CAR-발현 세포 요법의 제조 프로세스를 수정하는 단계, 예를 들어 CAR 분자를 암호화하는 핵산을 도입하기 전에 더 어린 T 세포를 강화하거나, 또는 형질도입 효율을 증가시키는 단계;

[1072] 예를 들어 비반응자 또는 부분 반응자 또는 재발자에 대해, 대안적인 요법을 투여하는 단계; 또는

[1073] 대상체가 비반응자 또는 재발자이거나, 또는 비반응자 또는 재발자로 확인되는 경우, 예를 들어 CD25 고갈, 시클로포스파미드, 항-GITR 항체, 또는 이의 조합의 투여 중 하나 이상에 의해, T_{REG} 세포 집단 및/또는 T_{REG} 유전자 표지를 감소시키는 단계.

[1074] 일부 구현예에서, 대상체는 항-GITR 항체로 사전 처치된다. 일부 구현예에서, 대상체는 주입 또는 재주입 전에 항-GITR 항체로 처치된다.

[1075] **ZBTB32 억제제를 이용한 암 치료 방법**

[1076] 일 양태에서, 본 발명은 암성 종양의 성장이 억제되거나 감소되도록, 단독 또는 제2 치료제 또는 치료방식(예를 들어, 본원에 개시된 치료제 또는 치료방식)과의 조합의 ZBTB32 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 ZBTB32 억제제), 또는 본원에 개시된 조합을 포함하는 조성물 또는 제형을 사용하는 생체내 대상체의 치료에 관한 것이다.

[1077] 일 구현예에서, 본원에 개시된 ZBTB32 억제제 또는 조합은 생체내 암치료에 적합하다. 예를 들어, ZBTB32 억제제 또는 조합은 암성 종양의 성장을 억제하는 데 사용될 수 있다. ZBTB32 억제제 또는 조합은 또한, 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 (예를 들어, 암 또는 감염성 장애에 대한) 표준 치료, 백신(예를 들어, 치료적 암 백신), 세포 요법, 방사선 요법, 수술, 또는 임의의 다른 치료제 또는 치료방식 중 하나 이상과 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 항원-특이적 면역 강화를 달성하기 위해, 조합은 관심 항원과 함께 투여될 수 있다. 본원에 개시된 조합은 순서대로 또는 동시에 투여될 수 있다.

[1078] 다른 양태에서, 대상체를 치료하는 방법, 예를 들어, 대상체에서 과다증식성 병태 또는 장애(예를 들어, 암), 예를 들어, 고형 종양, 혈액암, 연조직 종양, 또는 전이성 병변을 감소시키거나 완화하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 대상체에게 단독 또는 제2 치료제 또는 치료방식(예를 들어, 본원에 개시된 치료제 또는 치료방식)과의 조합의 ZBTB32 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 ZBTB32 억제제), 또는 본원에 개시된 조합을 포함하는 조성물 또는 제형을, 예를 들어 본원에 개시된 투약 요법에 따라 투여하는 단계를 포함한다.

[1079] 본원에서 사용되는 용어 "암"은 조직병리학적 유형 또는 침습 단계와 무관하게, 모든 유형의 암성 성장 또는 종양발생 과정, 전이성 조직 또는 악성 암화 세포, 조직 또는 기관을 포함하는 의미이다. 암성 장애의 예는 고형 종양, 혈액암, 연조직 종양, 및 전이성 병변을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 고형 종양의 예는 다양한 기관계의 악성종양, 예를 들어 육종, 및 암종(선암종, 및 편평상피세포 암종 포함), 예컨대 간, 폐, 유방, 림프, 위장관(예를 들어, 결장), 비뇨생식관(예를 들어, 신장, 요로상피, 방광 세포), 전립선, CNS(예를 들어, 뇌, 신경 또는 신경교 세포), 피부, 전립선, 및 인두에 영향을 미치는 것들을 포함한다. 선암종은 대부분의 결장암, 직장암, 신장세포 암종, 간암, 폐의 비소세포 암종, 소장암 및 식도암과 같은 악성종양을 포함한다. 편평 세포 암종

은 예를 들어 폐, 식도, 피부, 두경부 영역, 구강, 항문, 및 자궁경부의 악성종양을 포함한다. 전술한 암의 전이성 병변은 또한 본 발명의 방법 및 조성물을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있다.

[1080] 일부 구현예에서, 암은 유방암, 췌장암, 대장암, 피부암, 위암, 또는 ER+ 암으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 피부암은 흑색종(예를 들어, 불응성 흑색종)이다. 일부 구현예에서, ER+ 암은 ER+ 유방암이다. 일부 구현예에서, 암은 엡스타인 바 바이러스(EBV) 양성 암이다.

[1081] 본원에 개시된 조합을 사용하여 성장이 억제될 수 있는 예시적인 암에는 전형적으로 면역요법에 반응성인 암이 포함된다. 치료를 위한 전형적인 암의 비제한적인 예로는 흑색종(예를 들어, 전이성 악성 흑색종), 신장암(예를 들어, 투명 세포 암종), 전립선암(예를 들어, 호르몬 불응성 전립선 선암종), 유방암, 결장암, 및 폐암(예를 들어, 비소세포폐암)이 포함된다. 또한, 불응성 또는 재발성 악성종양은 본원에 기재된 항체 분자를 사용하여 치료될 수 있다.

[1082] 치료받을 수 있는 다른 암의 예는 기저 세포 암종, 담도암; 방광암; 골암; 뇌 및 CNS 암; 원발성 CNS 림프종; 중추신경계(CNS)의 신생물; 유방암; 자궁경부암; 융모막암종; 대장암; 결합 조직 암; 소화계의 암; 자궁내막암; 식도암; 눈암; 두경부암; 위암; 상피내 신생물; 신장암; 후두암; 백혈병(급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 또는 급성 백혈병 포함); 간암; 폐암(예를 들어, 소세포 및 비소세포); 호지킨 림프종 및 비호지킨 림프종을 포함하는 림프종; 림프구성 림프종; 흑색종, 예를 들어 피부 또는 안내 악성 흑색종; 골수종; 신경모세포종; 구강암(예를 들어, 입술, 혀, 입 및 인두); 난소암; 췌장암; 전립샘암; 망막모세포종; 횡문근육종; 직장암; 호흡계의 암; 육종; 피부암; 위암; 고환암; 갑상샘암; 자궁암; 비뇨계의 암, 간암종, 항문 부위 암, 나팔관 암종, 질 암종, 외음부 암종, 소장암, 내분비계의 암, 부갑상샘암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 소아 고형 종양, 척수축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 샘종, 카포시 육종, 표피양암, 편평 상피 세포 암, T 세포 림프종, 석면에 의해 유도된 암을 포함하는 환경적으로 유도된 암뿐만 아니라 다른 암종 및 육종, 및 상기 암의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1083] 일부 구현예에서, 장애는 암, 예를 들어 본원에 기재된 암이다. 특정 구현예에서, 암은 고형 종양이다. 일부 구현예에서, 암은 뇌종양, 예를 들어 교모세포종, 교육종 또는 재발성 뇌종양이다. 일부 구현예에서, 암은 췌장암, 예를 들어 진행성 췌장암이다. 일부 구현예에서, 암은 피부암, 예를 들어 흑색종(예를 들어, II-IV기 흑색종, HLA-A2 양성 흑색종, 절제불가능한 흑색종, 또는 전이성 흑색종), 또는 메르켈 세포 암종이다. 일부 구현예에서, 암은 신장암, 예를 들어 신장세포 암종(RCC)(예를 들어, 전이성 신장세포 암종) 또는 치료된 적이 없는 전이성 신장암이다. 일부 구현예에서, 암은 유방암, 예를 들어 전이성 유방 암종 또는 IV기 유방 암종, 예를 들어 삼중음성 유방암(TNBC)이다. 일부 구현예에서, 암은 바이러스 관련 암이다. 일부 구현예에서, 암은 항문관암(예를 들어, 항문관의 편평 세포 암종)이다. 일부 구현예에서, 암은 자궁경부암(예를 들어, 자궁경부의 편평 세포 암종)이다. 일부 구현예에서, 암은 위암(예를 들어, 엡스타인 바 바이러스(EBV) 양성 위암, 또는 위암 또는 위식도 접합부 암종)이다. 일부 구현예에서, 암은 두경부암(예를 들어, HPV 양성 및 음성 두경부 편평세포암(SCCHN))이다. 일부 구현예에서, 암은 비인두암(NPC)이다. 일부 구현예에서, 암은 음경암(예를 들어, 음경의 편평 세포 암종)이다. 일부 구현예에서, 암은 질 또는 외음부 암(예를 들어, 질 또는 외음부의 편평 세포 암종)이다. 일부 구현예에서, 암은 대장암, 예를 들어 재발성 대장암, 전이성 대장암, 예를 들어 미세부수체 불안정성 대장암, 미세부수체 안정성 대장암, 불일치 복구 능숙 대장암, 또는 불일치 복구 결핍 대장암이다. 일부 구현예에서, 암은 폐암, 예를 들어 비소세포폐암(NSCLC)이다. 특정 구현예에서, 암은 혈액암이다. 일부 구현예에서, 암은 백혈병이다. 일부 구현예에서, 암은 림프종, 예를 들어 호지킨 림프종(HL) 또는 확산성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)(예를 들어, 재발성 또는 불응성 HL 또는 DLBCL)이다. 일부 구현예에서, 암은 골수종이다. 일부 구현예에서, 암은 MSI가 높은(MSI-H) 암이다. 일부 구현예에서, 암은 전이성 암이다. 다른 구현예에서, 암은 진행성 암이다. 다른 구현예에서, 암은 재발성 또는 불응성 암이다.

[1084] 일 구현예에서, 암은 메르켈 세포 암종이다. 다른 구현예에서, 암은 흑색종이다. 다른 구현예에서, 암은 유방암, 예를 들어 삼중음성 유방암(TNBC) 또는 HER2-음성 유방암이다. 다른 구현예에서, 암은 신장세포 암종(예를 들어, 투명 세포 신장세포 암종(CCRCC) 또는 비투명 세포 신장세포 암종(nccRCC))이다. 다른 구현예에서, 암은 갑상선암, 예를 들어 역형성 갑상선 암종(ATC)이다. 다른 구현예에서, 암은 신경내분비 종양(NET), 예를 들어 비정형 폐 칼시노이드 종양 또는 췌장, 위장(GI)관, 또는 폐의 NET이다. 특정 구현예에서, 암은 비소세포폐암(NSCLC)(예를 들어, 편평 NSCLC 또는 비편평 NSCLC)이다. 특정 구현예에서, 암은 난관암이다. 특정 구현예에서, 암은 미세부수체 불안정성이 높은 대장암(MSI-high CRC) 또는 미세부수체 안정성 대장암(MSS CRC)이다.

[1085] 다른 구현예에서, 암은 백혈병 또는 림프종을 포함하는(이에 한정되지 않음) 혈액 악성종양 또는 암이다. 예를

들어, 조합은 예를 들어 급성 백혈병, 예를 들어 B-세포 급성 림프구성 백혈병("BALL"), T-세포 급성 림프구성 백혈병("TALL"), 급성 림프구성 백혈병(ALL); 만성 백혈병, 예를 들어 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL); 추가적인 혈액암 또는 혈액 질환, 예를 들어 B 세포 전림프구성 백혈병, 모세포형 형질세포양 수지상세포 신생물, 버킷 림프종, 확산성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 털 세포 백혈병, 소세포 또는 대세포 여포성 림프종, 악성 림프증식성 질환, 소포림프종, 털세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-소포림프종, 악성 림프증식성 병태, MALT 림프종, 맨틀세포 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비호지킨 림프종, 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상세포 신생물, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 골수 혈액 세포의 비효과적 생산(또는 이형성증)으로 통합되는 혈액 질환의 다양한 집단인 "전백혈병" 등을 포함하는(이에 한정되지 않음) 암 및 악성종양을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[1086] 본원에서 사용되는 용어 "대상체"는 인간 및 비인간 동물을 포함하는 것으로 의도된다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간 대상체, 예를 들어 비정상적인 면역 체크포인트 기능을 특징으로 하는 장애 또는 질환이 있는 인간 환자이다. 예를 들어, 대상체는 항-PD-1 항체 분자에 의해 결합되는 PD-1 에피토프를 포함하는 적어도 일부의 PD-1 단백질, 예를 들어 PD-1에 대한 항체 결합을 지지하기에 충분히 높은 수준의 단백질 및 에피토프를 갖는다. 용어 "비인간 동물"은 포유류 및 비포유류, 예컨대 비인간 영장류를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체는 면역 반응의 강화를 필요로 하는 인간 환자이다. 본원에 기재된 방법 및 조성물은 면역 반응을 조절(예를 들어, 증대 또는 억제)함으로써 치료될 수 있는 장애를 갖는 인간 환자를 치료하는 데 적합하다. 특정 구현예에서, 암은 면역 반응이 결핍된 암 또는 면역원성 암이다.

[1087] 본원에 개시된 방법 및 조성물은 상기 언급된 암과 관련된 전이성 병변을 치료하는 데 유용하다.

[1088] 일부 구현예에서, 상기 방법은 종양 샘플이 PD-L1, CD8, 및 IFN-γ 중 하나 이상에 대해 양성인지 여부를 결정하는 단계, 및 종양 샘플이 마커 중 1종 이상, 예를 들어 2종 또는 3종 모두에 대해 양성인 경우, 본원에 개시된 바와 같은 치료 유효량의 치료제 조합을 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[1089] 일부 구현예에서, ZBTB32 억제제 또는 조합은 본원에 개시된 바이오마커 중 하나 이상을 발현하는 암을 치료하는 데 사용된다. 특정 구현예에서, 대상체 또는 암은 본원에 개시된 하나 이상의 바이오마커의 존재에 대한 결정에 반응하여 치료된다.

[1090] 다른 구현예에서, ZBTB32 억제제 또는 조합은 미세부수체 불안정성이 높음(MSI-H) 또는 불일치 복구 결핍(dMMR)을 특징으로 하는 암을 치료하는 데 사용된다. 환자에 대한 MSI-H 또는 dMMR 종양 상태의 식별은 예를 들어 MSI-H 상태에 대한 중합효소 연쇄반응(PCR) 테스트 또는 dMMR에 대한 면역조직화학(IHC) 테스트를 사용하여 결정될 수 있다. MSI-H 또는 dMMR 종양 상태의 식별 방법은 예를 들어 문헌[Ryan *et al. Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 116:38-57; Dietmaier and Hofstadter. *Lab Invest 2001*, 81:1453-1456; Kawakami *et al. Curr Treat Options Oncol.* 2015; 16(7): 30]에 기술되어 있다.

[1091] 본원에 기재된 병용 요법은 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들어 하나 이상의 항암제, 세포독성제 또는 세포증식억제제, 호르몬 치료제, 백신, 및/또는 기타 면역요법제와 공동 제형화 및/또는 공동 투여되는 본 발명의 조성물을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 조합은 수술, 방사선, 냉동수술, 및/또는 온열요법을 포함하는 다른 치료적 치료방식과 조합하여 추가로 투여되거나 사용된다. 이러한 병용 요법은 투여되는 치료제의 더 낮은 투여량을 유리하게 이용할 수 있고, 따라서 다양한 단독요법과 관련된 가능한 독성 또는 합병증을 피할 수 있다

[1092] 병용 투여시, 치료제는 개별적으로(예를 들어, 단독요법으로서) 사용되는 각 제제의 양 또는 투여량과 비교하여 많거나, 적거나 또는 동일한 양 또는 용량으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 치료제의 투여되는 양 또는 투여량은 개별적으로(예를 들어, 단독요법으로서) 사용되는 각 제제의 양 또는 투여량보다 적다(예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50% 적다). 다른 구현예에서, 치료제의, 목적하는 효과(예를 들어, 암의 치료)를 발생시키는 양 또는 투여량은 더 적다(예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50% 더 적다).

[1093] **ZBTB32 억제제와의 병용 요법**

[1094] 본 발명의 ZBTB32 억제제는 하나 이상의 치료제(약학적 조합) 또는 치료방식, 예를 들어 비약물 요법과의 병용 요법에서 치료 유효량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 다른 항암제와 함께 시너지 효과가 나타날 수 있다. 본 발명의 ZBTB32 억제제가 다른 치료제와 함께 투여되는 경우, 공동 투여되는 ZBTB32 억제제의 투여량은 사용되는 공동 약물의 종류, 사용되는 특정 약물, 치료되는 병태 등에 따라 달라질 것이다.

[1095] ZBTB32 억제제는 다른 약물 요법 또는 치료 방식에 대해 동시에(단일 제제 또는 개별 제제로서), 순차적으로,

개별적으로, 또는 일정 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 일반적으로, 병용 요법에서는 단일 치료 사이클 또는 과정 중에 둘 이상의 약물이 투여된다. 치료제는 예를 들어 화학적 화합물, 펩티드, 항체, 항체 단편, 또는 핵산이며, 이는 치료적으로 활성이거나, 본 발명의 화합물과 조합하여 환자에게 투여될 때 치료 활성을 향상시킨다.

[1096] 일 양태에서, 본 발명의 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 다른 항암제, 항알레르기제, 항오심제(또는 항구토제), 진통제, 세포보호제, 및 이들의 조합과 같은 다른 치료제와 조합될 수 있다.

[1097] 일부 구현예에서, 본 발명의 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, LAG-3 억제제, 사이토카인,2aR 길항제, GITR 작용제, TIM-3 억제제, STING 작용제, CTLA-4 억제제, TIGIT 억제제, 키메라 항원 수용체, 에스트로겐 수용체 길항제, CDK4/6 억제제, CXCR2 억제제, CSF-1/1R 결합제, IDO 억제제, 갈렉틴 억제제, MEK 억제제, c-MET 억제제, TGF-b 억제제, IL-1b 억제제, MDM2 억제제, 및 TLR7 작용제로부터 선택되는 하나 이상의 제2 제제와 조합하여 투여된다.

[1098] 일부 구현예에서, ZBTB32 억제제는 OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, 또는 CD83 중 하나 이상으로부터 선택되는 공동자극 분자의 작용제와 조합하여 사용된다.

[1099] 일부 구현예에서, ZBTB32 억제제는 PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM-1, CEACAM-5, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, 또는 TGFβ 중 하나 이상으로부터 선택되는 면역 체크포인트 분자의 억제제와 조합하여 사용된다.

[1100] 다른 구현예에서, 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 하나 이상의 화학요법제가 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체와 조합하여 사용되며, 상기 화학요법제는 아나스트로졸(Arimidex®), 비칼루타미드(Casodex®), 황산블레오마이신(Blenoxane®), 부설판(Myleran®), 부설판 주사(Busulfex®), 카페시타빈(Xeloda®), N4-펜톡시카보닐-5-데옥시-5-플루오로시티딘, 카보플라틴(Paraplatin®), 카무스틴(BiCNU®), 클로람부실(Leukeran®), 시스플라틴(Platinol®), 클라드리빈(Leustatin®), 시클로포스파미드(Cytoxan® 또는 Neosar®), 사이타라빈, 사이토신 아라비노시드(Cytosar-U®), 사이타라빈 리포솜 주사(DepoCyt®), 다카바진(DTIC-Dome®), 닥티노마이신(Actinomycin D, Cosmegan), 다우노루비신 하이드로클로라이드(Cerubidine®), 다우노루비신 시트레이트 리포솜 주사(DaunoXome®), 덱사메타손, 도세탁셀(Taxotere®), 독소루비신 하이드로클로라이드(Adriamycin®, Rubex®), 에토포시드(Vepesid®), 플루다라빈 포스페이트(Fludara®), 5-플루오로우라실(Adrucil®, Efudex®), 플루타미드(Eulexin®), 테자시티빈, 젬시타빈(디플루오로데옥시시티딘), 하이드록시우레아(Hydrea®), 아이다루비신(Idamycin®), 이포스파미드(IFEX®), 이리노테칸(Camptosar®), L-아스파라기나제(ELSPAR®), 류코보린 칼슘, 멜팔란(Alkeran®), 6-머캅토퓨린(Purinethol®), 메토트렉세이트(Folex®), 미톡산트론(Novantrone®), 마일로타그, 파클리탁셀(Taxol®), 피닉스(Yttrium90/MX-DTPA), 펜토스타틴, 카무스틴 임플란트가 있는 폴리페프로산 20(Gliadel®), 타목시펜 시트레이트(Nolvadex®), 테니포시드(Vumon®), 6-티오구아닌, 티오테파, 티라파자민(Tirazone®), 주사용 토포테칸 하이드로클로라이드(Hycamptin®), 빈블라스틴(Velban®), 빈크리스틴(Oncovin®), 비노렐빈(Navelbine®), 에피루비신(Ellence®), 옥살리플라틴(Eloxatin®), 엑스메스탄(Aromasin®), 레트로졸(Femara®), 및 풀베스트란트(Faslodex®)를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1101] 다른 구현예에서, 본 발명의 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 하나 이상의 다른 항-HER2 항체, 예를 들어 트라스트주맙, 퍼투주맙, 마르게툭시맙, 또는 HT-19, 또는 다른 항-HER2 접합체, 예를 들어 아도-트라스트주맙 엠탄신(Kadcyla® 또는 T-DM1로도 알려짐)과 조합하여 사용된다.

[1102] 다른 구현예에서, 본 발명의 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 하나 이상의 티로신 키나제 억제제(EGFR 억제제, Her3 억제제, IGFR 억제제, 및 Met 억제제를 포함하나 이에 한정되지 않음)와 조합하여 사용된다.

[1103] 예를 들어, 티로신 키나제 억제제는 에를로티닙 하이드로클로라이드(Tarceva®); 리니파닙(N-[4-(3-아미노-1H-인다졸-4-일)페닐]-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아(ABT 869로도 알려짐, Genentech에서 입수 가능); 수니

티닙 말레이트(Sutent®); 보수티닙(4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴놀린-3-카보니트릴(SKI-606으로도 알려져 있고, 미국 특허 6,780,996호에 기재되어 있음); 다사티닙(Sprycel®); 파조파닙(Votrient®); 소라페닙(Nexavar®); 작티마(ZD6474); 및 이마티닙 또는 이마티닙 메실레이트(Gilvec® 및 Gleevec®)를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1104] 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제는 에를로티닙 하이드로클로라이드(Tarceva®), 제피티닙(Iressa®); N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[[(3"S")-테트라하이드로-3-푸라닐]옥시]-6-퀴나졸리닐]-4(디메틸아미노)-2-부텐아미드, Tovok®); 반데타닙(Caprelsa®); 라파티닙(Tykerb®); (3R,4R)-4-아미노-1-((4-((3-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)메틸)피페리딘-3-올(BMS690514); 카너티닙 디하이드로클로라이드(CI-1033); 6-[4-[(4-에틸-1-피페라지닐)메틸]페닐]-N-[(1R)-1-페닐에틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민(AEE788, CAS 497839-62-0); 무브리티닙(TAK165); 펠리티닙(EKB569); 아파티닙(Gilotrif®); 네라티닙(HKI-272); N-[4-[[1-[(3-플루오로페닐)메틸]-1H-인다졸-5-일]아미노]-5-메틸피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-6-일]-카밤산, (3S)-3-모르폴리닐메틸 에스테르(BMS599626); N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-메톡시-7-[[(3aα,5β,6aα)-옥타하이드로-2-메틸시클로펜타[c]피롤-5-일]메톡시]-4-퀴나졸린아민(XL647, CAS 781613-23-8); 및 4-[4-[[(1R)-1-페닐에틸]아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페놀(PKI166, CAS187724-61-4)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1105] EGFR 항체는 세툭시맙(Erbitux®); 파니투무맙(Vectibix®); 마투주맙(EMD-72000); 니모투주맙(hR3); 잘루투무맙; TheraCIM h-R3; MDX0447(CAS 339151-96-1); 및 ch806(mAb-806, CAS 946414-09-1)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1106] 다른 HER2 억제제는 네라티닙(HKI-272, (2E)-N-[4-[[3-클로로-4-[(피리딘-2-일)메톡시]페닐]아미노]-3-시아노-7-에톡시퀴놀린-6-일]-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드, PCT 공보 WO 05/028443호에 기재되어 있음); 라파티닙 또는 라파티닙 디토실레이트(Tykerb®); (3R,4R)-4-아미노-1-((4-((3-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)메틸)피페리딘-3-올(BMS690514); (2E)-N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[[(3S)-테트라하이드로-3-푸라닐]옥시]-6-퀴나졸리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드(BIBW-2992, CAS 850140-72-6); N-[4-[[1-[(3-플루오로페닐)메틸]-1H-인다졸-5-일]아미노]-5-메틸피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-6-일]-카밤산, (3S)-3-모르폴리닐메틸 에스테르(BMS 599626, CAS 714971-09-2); 카너티닙 디하이드로클로라이드(PD183805 또는 CI-1033); 및 N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-메톡시-7-[[(3aα,5β,6aα)-옥타하이드로-2-메틸시클로펜타[c]피롤-5-일]메톡시]-4-퀴나졸린아민(XL647, CAS 781613-23-8)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1107] HER3 억제제는 LJM716, MM-121, AMG-888, RG7116, REGN-1400, AV-203, MP-RM-1, MM-111, 및 MEHD-7945A를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1108] MET 억제제는 카보잔티닙(XL184, CAS 849217-68-1); 포레티닙(GSK1363089, 이전 명칭 XL880, CAS 849217-64-7); 티반티닙(ARQ197, CAS 1000873-98-2); 1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-*N*-(5-(7-메톡시퀴놀린-4-일옥시)피리딘-2-일)-5-메틸-3-옥소-2-페닐-2,3-디하이드로-1*H*-피라졸-4-카복사미드(AMG 458); 크리조티닙(Xalkori®, PF-02341066); (3Z)-5-(2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일설포닐)-3-({3,5-디메틸-4-[(4-메틸피페라진-1-일)카보닐]-1H-피롤-2-일}메틸렌)-1,3-디하이드로-2H-인돌-2-온(SU11271); (3Z)-N-(3-클로로페닐)-3-({3,5-디메틸-4-[(4-메틸피페라진-1-일)카보닐]-1H-피롤-2-일}메틸렌)-N-메틸-2-옥소인돌린-5-설폰아미드(SU11274); (3Z)-N-(3-클로로페닐)-3-{[3,5-디메틸-4-(3-모르폴린-4-일프로필)-1H-피롤-2-일]메틸렌}-N-메틸-2-옥소인돌린-5-설폰아미드(SU11606); 6-[디플루오로[6-(1-메틸-1H피라졸-4-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일]메틸]-퀴놀린(JNJ38877605, CAS 943540-75-8); 2-[4-[1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일]-1H-피라졸-1-일]에탄올(PF04217903, CAS 956905-27-4); N-((2R)-1,4-디옥산-2-일메틸)-N-메틸-N'-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-옥소-5H-벤조[4,5]시클로헵타[1,2-b]피리딘-7-일]설파미드(MK2461, CAS 917879-39-1); 6-[[6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-1,2,4-트리아졸로[4,3-*b*]피리다진 3-일]티오]-퀴놀린(SGX523, CAS 1022150-57-7); 및 (3*Z*)-5-[[(2,6-디클로로페닐)페틸]설포닐]-3-[[3,5-디메틸-4-[[(2*R*)-2-(1-피롤리디닐메틸)-1-피롤리디닐]카보닐]-1*H*-피롤-2-일]메틸렌]-1,3-디하이드로-2*H*-인돌-2-온(PHA665752, CAS 477575-56-7)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1109] IGFR 억제제는 BMS-754807, XL-228, OSI-906, GSK0904529A, A-928605, AXL1717, KW-2450, MK0646, AMG479, IMCA12, MEDI-573, 및 BI836845를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 검토를 위해, 예를 들어 문헌[Yee, JNCI, 104; 975 (2012)] 참조.

[1110] 다른 구현예에서, 본 발명의 ZBTB32 억제제는 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 하나 이상의 증식 신호전달 경로 억제제(MEK 억제제, BRAF 억제제, PI3K/Akt 억제제, SHP2 억제제, mTOR 억제제, 및 CDK 억제제를 포함하나 이에 한정되지 않음)와 조합하여 사용된다.

[1111] 예를 들어, 미토겐-활성화 단백질 키나제(MEK) 억제제는 XL-518(GDC-0973으로도 알려짐, CAS 번호 1029872-29-4, ACC Corp.에서 입수 가능); 2-[(2-클로로-4-요오도페닐)아미노]-N-(시클로프로필메톡시)-3,4-디플루오로-벤즈아미드(CI-1040 또는 PD184352로도 알려져 있고 PCT 공보 WO 2000035436호에 기재되어 있음); N-[(2R)-2,3-디하이드록시프로폭시]-3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]-벤즈아미드(PD0325901로도 알려져 있고 PCT 공보 WO 2002006213호에 기재되어 있음); 2,3-비스[아미노[(2-아미노페닐)티오]메틸렌]-부탄디니트릴(U0126으로도 알려져 있고 미국 특허 2,779,780호에 기재되어 있음); N-[3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]-6-메톡시페닐]-1-[(2R)-2,3-디하이드록시프로필]-시클로프로판설폰아미드(RDEA119 또는 BAY869766으로도 알려져 있고 PCT 공보 WO 2007014011호에 기재되어 있음); (3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(에틸아미노)-8,9,16-트리하이드록시-3,4-디메틸-3,4,9,19-테트라하이드로-1H-2-벤족사시클로테트라데신-1,7(8H)-디온](E6201로도 알려져 있고 PCT 공보 WO 2003076424호에 기재되어 있음); 2'-아미노-3'-메톡시플라본(PD98059로도 알려짐, Biaffin GmbH & Co.(KG, 독일)에서 입수 가능); (R)-3-(2,3-디하이드록시프로필)-6-플루오로-5-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4,7(3H,8H)-디온(TAK-733, CAS 1035555-63-5); 피마서팁(AS-703026, CAS 1204531-26-9); 및 트라메티닙 디메틸 설폭사이드(GSK-1120212, CAS 1204531-25-80)를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1112] BRAF 억제제는 베무라페닙(또는 Zelboraf®, PLX-4032, CAS 918504-65-1), GDC-0879, PLX-4720(Symansis에서 입수 가능), 다브라페닙(또는 GSK2118436), LGX 818, CEP-32496, UI-152, RAF 265, 레고라페닙(BAY 73-4506), CCT239065, 또는 소라페닙(또는 소라페닙 토실레이트, 또는 Nexavar®)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1113] 포스포이노시티드 3-키나제(PI3K) 억제제는 4-[2-(1H-인다졸-4-일)-6-[[4-(메틸설포닐)피페라진-1-일]메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]모르폴린(GDC0941, RG7321, GNE0941, 픽트렐리십, 또는 픽틸리십으로도 알려져 있고, PCT 공보 WO 09/036082호 및 WO 09/055730호에 기재되어 있음); 토자서팁(VX680 또는 MK-0457, CAS 639089-54-6); (5Z)-5-[[4-(4-피리디닐)-6-퀴놀리닐]메틸렌]-2,4-티아졸리딘디온(GSK1059615, CAS 958852-01-2); (1E,4S,4aR,5R,6aS,9aR)-5-(아세틸옥시)-1-[(디-2-프로페닐아미노)메틸렌]-4,4a,5,6,6a,8,9,9a-옥타하이드로-11-하이드록시-4-(메톡시메틸)-4a,6a-디메틸시클로펜타[5,6]나프토[1,2-c]피란-2,7,10(1H)-트리온(PX866, CAS 502632-66-8); 8-페닐-2-(모르폴린-4-일)-크로멘-4-온(LY294002, CAS 154447-36-6); (S)-N1-(4-메틸-5-(2-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)피리딘-4-일)티아졸-2-일)피롤리딘-1,2-디카복사미드(BYL719 또는 알펠리십으로도 알려짐); 2-(4-(2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-디하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-9-일)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판아미드(GDC0032, RG7604, 또는 타셀리십으로도 알려짐)를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1114] mTOR 억제제는 템시롤리무스(Torisel®); 리다포롤리무스(이전에는 데페롤리무스로 알려짐, (1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2 [(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*Z*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-디하이드록시-19,30-디메톡시-15,17,21,23,29,35-헥사메틸-2,3,10,14,20-펜타옥소-11,36-디옥사-4-아자트리시클로[30.3.1.04,9] 헥사트리아콘타-16,24,26,28-테트라엔-12-일]프로필]-2-메톡시시클로헥실 디메틸포스피네이트, AP23573 및 MK8669로도 알려져 있고, PCT 공보 WO 03/064383호에 기재되어 있음); 에버롤리무스(Afinitor® 또는 RAD001); 라파마이신(AY22989, Sirolimus®); 시마피모드(CAS 164301-51-3); (5-{2,4-비스[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-메톡시페닐)메탄올(AZD8055); 2-아미노-8-[*트랜스*-4-(2-하이드록시에톡시)시클로헥실]-6-(6-메톡시-3-피리디닐)-4-메틸-피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온(PF04691502, CAS 1013101-36-4); 및 N^2-[1,4-디옥소-4-[[4-(4-옥소-8-페닐-4*H*-1-벤조피란-2-일)모르폴리늄-4-일]메톡시]부틸]-L-아르기닐글리실-L-α-아스파틸-L-세린-(서열번호 3201), 분자내 염(SF1126, CAS 936487-67-1)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1115] CDK 억제제는 팔보시클립(PD-0332991, Ibrance®, 6-아세틸-8-시클로펜틸-5-메틸-2-{[5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐]아미노}피리도[2,3-d]피리미딘-7(8*H*)-온으로도 알려짐)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1116] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 하나 이상의 아폽토시스 촉진제(IAP 억제제, BCL2 억제제, MCL1 억제제, TRAIL 제제, CHK 억제제를 포함하나 이에 한정되지 않음)와 조합하여 사용된다.

[1117] 예를 들어, IAP 억제제는 LCL161, GDC-0917, AEG-35156, AT406, 및 TL32711을 포함하나 이에 한정되지 않는다. IAP 억제제의 다른 예는 WO 04/005284, WO 04/007529, WO 05/097791, WO 05/069894, WO 05/069888, WO 05/094818, US2006/0014700, US2006/0025347, WO 06/069063, WO 06/010118, WO 06/017295, 및 WO 08/134679(이들은 모두 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 것들을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1118] BCL-2 억제제는 4-[4-[[2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-1-시클로헥센-1-일]메틸]-1-피페라지닐]-N-[[4-[[(1R)-3-(4-모르폴리닐)-1-[(페닐티오)메틸]프로필]아미노]-3-[(트리플루오로메틸)설포닐]페닐]설포닐]벤즈아미드(ABT-263으로도 알려져 있고 PCT 공보 WO 09/155386호에 기재되어 있음); 테트로카신 A; 안티마이신; 고시폴((-)BL-193); 오바토클락스; 에틸-2-아미노-6-시클로펜틸-4-(1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸)-4H크로몬-3-카복실레이트(HA14-1); 오블리머센(G3139, Genasense®); Bak BH3 펩티드; (-)-고시폴 아세트산(AT-101); 4-[4-[(4'-클로로[1,1'-바이페닐]-2-일)메틸]-1-피페라지닐]-N-[[4-[[(1R)-3-(디메틸아미노)-1-[(페닐티오)메틸]프로필]아미노]-3-니트로페닐]설포닐]-벤즈아미드(ABT-737, CAS 852808-04-9); 및 나비토클락스(ABT-263, CAS 923564-51-6)를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1119] DR4(TRAILR1) 및 DR5(TRAILR2)를 포함하는 아폽토시스촉진 수용체 작용제(PARA)는 둘라너민(AMG-951, RhApo2L/TRAIL); 마파투무맙(HRS-ETR1, CAS 658052-09-6); 렉사투무맙(HGS-ETR2, CAS 845816-02-6); 아포맙(Apomab®); 코나투무맙(AMG655, CAS 896731-82-1); 및 티가투주맙(CS1008, CAS 946415-34-5, Daiichi Sankyo에서 입수 가능)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1120] 체크포인트 키나제(CHK) 억제제는 7-하이드록시스타우로스포린(UCN-01); 6-브로모-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-5-(3*R*)-3-피페리디닐피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(SCH900776, CAS 891494-63-6); 5-(3-플루오로페닐)-3-우레이도티오펜-2-카복실산 N-[(S)-피페리딘-3-일]아미드(AZD7762, CAS 860352-01-8); 4-[((3S)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온(CHIR 124, CAS 405168-58-3); 7-아미노닥티노마이신(7-AAD), 이소그라눌라티미드, 탈브로모히메니알디신; N-[5-브로모-4-메틸-2-[(2S)-2-모르폴리닐메톡시]-페닐]-N'-(5-메틸-2-피라지닐)우레아(LY2603618, CAS 911222-45-2); 설포라판(CAS 4478-93-7, 4-메틸설피닐부틸 이소티오시아네이트); 9,10,11,12-테트라하이드로-9,12-에폭시-1*H*-디인돌로[1,2,3-*fg*:3',2',1'-*kl*]피롤로[3,4-*i*][1,6]벤조디아조신-1,3(2*H*)-디온(SB-218078, CAS 135897-06-2); 및 TAT-S216A(YGRKKRRQRRRLYRSPAMPENL(서열번호 33)), 및 CBP501((d-Bpa)sws(d-Phe-F5)(d-Cha)rrrqrr)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1121] 추가 구현예에서, 본 발명의 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 하나 이상의 면역조절제(예를 들어, 공동자극 분자의 활성화제 또는 면역 체크포인트 분자의 억제제 중 하나 이상)와 조합하여 사용된다.

[1122] 특정 구현예에서, 면역조절제는 공동자극 분자의 활성화제이다. 일 구현예에서, 공동자극 분자의 작용제는 OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, 또는 CD83 리간드의 작용제(예를 들어, 작용성 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 가용성 융합체)로부터 선택된다.

[1123] ***GITR 작용제***

[1124] 일부 구현예에서, 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 GITR 작용제가 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, GITR 작용제는 GWN323(Novartis), BMS-986156, MK-4166 또는 MK-1248(Merck), TRX518(Leap Therapeutics), INCAGN1876(Incyte/Agenus), AMG 228(Amgen), 또는 INBRX-110(Inhibrx)이다.

[1125] *예시적인 GITR 작용제*

[1126] 일 구현예에서, GITR 작용제는 항-GITR 항체 분자이다. 일 구현예에서, GITR 작용제는 2016년 4월 14일에 공개된 WO 2016/057846(발명의 명칭이 "Compositions and Methods of Use for Augmented Immune Response and Cancer Therapy"이고, 그 전문은 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 항-GITR 항체 분자이다.

[1127] 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 표 12에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역(예를 들어, 표 12에 개시된 MAB7의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열)에서 유래된, 또는 표 12에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 상보성 결정 영역(CDR)(또는 집합적으로 모

든 CDR)을 포함한다. 일부 구현예에서, CDR은 (예를 들어, 표 12에 제시된 바와 같은) Kabat 정의를 따른다. 일부 구현예에서, CDR은 (예를 들어, 표 12에 제시된 바와 같은) Chothia 정의를 따른다. 일 구현예에서, CDR 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 12에 나타낸 아미노산 서열, 또는 표 12에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열에 비해 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 이상의 변경, 예를 들어 아미노산 치환(예를 들어, 보존적 아미노산 치환) 또는 결실을 갖는다.

[1128] 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 표 12에 각각 개시된 서열번호 9의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열번호 11의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 13의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 서열번호 3016의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열번호 16의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 18의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다.

[1129] 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 서열번호 1의 아미노산 서열, 또는 서열번호 1과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 서열번호 2의 아미노산 서열, 또는 서열번호 2와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[1130] 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 5의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 5와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VH를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 6의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 6과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 5의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VH 및 서열번호 6의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VL을 포함한다.

[1131] 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 서열번호 3의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 서열번호 4의 아미노산 서열, 또는 서열번호 4와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[1132] 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 7의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 7과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 중쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 8의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 8과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 7의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 중쇄 및 서열번호 8의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 경쇄를 포함한다.

[1133] 본원에 기재된 항체 분자는 WO 2016/057846에 기재된 벡터, 숙주 세포, 및 방법에 의해 제조될 수 있으며, 이 문헌은 전체가 참조로 포함된다.

표 12

예시적인 항-GITR 항체 분자의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

MAB7		
서열번호 1	VH	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSSYGVDWVRQAPGKG LEWVGVIWGGGGTYYASSLMGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGTLVTVSS
서열번호 2	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQRPGQAPR LLIYGASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCGQSY SYPFTFGQGTKLEIK
서열번호 3	중쇄	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSSYGVDWVRQAPGKG LEWVGVIWGGGGTYYASSLMGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
서열번호 4	경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQRPGQAPR LLIYGASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCGQSY SYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
서열번호 5	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGTCCG GCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCTCCCTG TCCTCTTACGGCGTGGACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGCAAGG GCCTGGAATGGGTGGGAGTGATCTGGGGCGGAGGCGGCACCT ACTACGCCTCTTCCCTGATGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGAC AACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGG CCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGACACGCCTACGG CCACGACGGCGGCTTCGCCATGGATTATTGGGGCCAGGGCACC CTGGTGACAGTGTCCTCC
서열번호 6	DNA VL	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCTGTGTCTCC CGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCCGAGTCCGTG TCCTCCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAGACCTGGTCAGGCCC CTCGGCTGCTGATCTACGGCGCCTCTAACCGGGCCACCGGCAT CCCTGCCAGATTCTCCGGCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCACC CTGACCATCTCCCGGCTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACT ACTGCGGCCAGTCCTACTCATACCCCTTCACCTTCGGCCAGGG CACCAAGCTGGAAATCAAG

[1134]

서열번호 7	DNA 중쇄	GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGTCCG GCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCTCCCTG TCCTCTTACGGCGTGGACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGCAAGG GCCTGGAATGGGTGGGAGTGATCTGGGGCGGAGGCGGCACCT ACTACGCCTCTTCCCTGATGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGAC AACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGG CCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGACACGCCTACGG CCACGACGGCGGCTTCGCCATGGATTATTGGGGCCAGGGCACC CTGGTGACAGTGTCCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCAAGTGTGT TTCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGAACTGC TGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG ACAGTGTCCTGGAACTCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGCACA CCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAG CAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACC TATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCT GCCCCCCCTGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGGGCCTTCCGT GTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGC AGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACG AGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACA ACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCCAA CAAGGCCCTGCCAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGGC CAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCC AGCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGT CTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGATATCGCCGTGGAGTGGG AGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCC CAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCT GACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAG CTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAG AAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG
서열번호 8	DNA 경쇄	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCTGTGTCTCC CGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCCGAGTCCGTG TCCTCCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAGACCTGGTCAGGCCC CTCGGCTGCTGATCTACGGCGCCTCTAACCGGGCCACCGGCAT CCCTGCCAGATTCTCCGGCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCACC CTGACCATCTCCCGGCTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACT ACTGCGGCCAGTCCTACTCATACCCCTTCACCTTCGGCCAGGG CACCAAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTG TTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG CCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGC CAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAA CAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCAC CTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTAC GAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGC CTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
서열번호 9 (KABAT)	HCDR1	SYGVD
서열번호 10 (CHOTHIA)	HCDR1	GFSLSSY
서열번호 11 (KABAT)	HCDR2	VIWGGGGTYYASSLMG

[1135]

서열번호 12 (CHOTHIA)	HCDR2	WGGGG
서열번호 3015 (KABAT)	HCDR3	HAYGHDGGFAMDY
서열번호 3015 (CHOTHIA)	HCDR3	HAYGHDGGFAMDY
서열번호 3016 (KABAT)	LCDR1	RASESVSSNVA
서열번호 3017 (CHOTHIA)	LCDR1	SESVSSN
서열번호 16 (KABAT)	LCDR2	GASNRAT
서열번호 17 (CHOTHIA)	LCDR2	GAS
서열번호 18 (KABAT)	LCDR3	GQSYSYPFT
서열번호 19 (CHOTHIA)	LCDR3	SYSYPF

[1136]

[1137] *다른 예시적인 GITR 작용제*

[1138] 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 BMS 986156 또는 BMS986156으로도 알려진 BMS-986156(Bristol-Myers Squibb)이다. BMS-986156 및 다른 항-GITR 항체는 예를 들어 US 9,228,016 및 WO 2016/196792에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는, 예를 들어 표 13에 개시된 바와 같은 BMS-986156의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1139] 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 MK-4166 또는 MK-1248(Merck)이다. MK-4166, MK-1248, 및 다른 항-GITR 항체는 예를 들어 문헌[US 8,709,424, WO 2011/028683, WO 2015/026684, 및 Mahne *et al. Cancer Res.* 2017; 77(5):1108-1118]에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 MK-4166 또는 MK-1248의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1140] 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 TRX518(Leap Therapeutics)이다. TRX518 및 다른 항-GITR 항체는 예를 들어 문헌[US 7,812,135, US 8,388,967, US 9,028,823, WO 2006/105021, 및 Ponte J *et al.* (2010) *Clinical Immunology*; 135:S96]에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 TRX518의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1141] 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 INCAGN1876(Incyte/Agenus)이다. INCAGN1876 및 다른 항-GITR 항체는 예를 들어 US 2015/0368349 및 WO 2015/184099에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 INCAGN1876의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1142] 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 AMG 228(Amgen)이다. AMG 228 및 다른 항-GITR 항체는 예를 들어 US 9,464,139 및 WO 2015/031667에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 AMG 228의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1143] 일 구현예에서, 항-GITR 항체 분자는 INBRX-110(Inhibrx)이다. INBRX-110 및 다른 항-GITR 항체는 예를 들어 US 2017/0022284 및 WO 2017/015623에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 일 구현예에서, GITR 작용제는 INBRX-110의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1144] 일 구현예에서, GITR 작용제(예를 들어, 융합 단백질)는 MEDI1873으로도 알려진 MEDI 1873(MedImmune)이다. MEDI 1873 및 다른 GITR 작용제는 예를 들어 문헌[US 2017/0073386, WO 2017/025610, 및 Ross *et al. Cancer Res* 2016; 76(14 Suppl): Abstract nr 561]에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 일 구현예에서, GITR 작용제는 IgG Fc 도메인, 기능적 다량체화 도메인, 및 MEDI 1873의 글루코코르티코이드-유도 TNF 수용체 리간드(GITRL)의 수용체 결합 도메인 중 하나 이상을 포함한다.

[1145] 추가로 알려진 GITR 작용제(예를 들어, 항-GITR 항체)는 예를 들어 WO 2016/054638에 기재된 것들을 포함하며, 이 문헌은 전체가 참조로 포함된다.

[1146] 일 구현예에서, 항-GITR 항체는 본원에 기재된 항-GITR 항체 중 하나와 결합하기 위해 경쟁하고/하거나 GITR 상의 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[1147] 일 구현예에서, GITR 작용제는 GITR 신호전달 경로를 활성화하는 펩티드이다. 일 구현예에서, GITR 작용제는 불변 영역(예를 들어, 면역글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 면역어드헤신 결합 단편(예를 들어, GITRL의 세포외 또는 GITR 결합 부분을 포함하는 면역어드헤신 결합 단편)이다.

표 13

다른 예시적인 항-GITR 항체 분자의 아미노산 서열

[1148]

BMS-986156		
서열번호 20	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKG LEWVAVIWYEGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARGGSMVRGDYYYGMDVWGQGTTVTVSS
서열번호 21	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLL IYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYP YTFGQGTKLEIK

[1149] 특정 구현예에서, 면역조절제는 면역 체크포인트 분자의 억제제이다. 일 구현예에서, 면역조절제는 PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, 및/또는 TGFR베타의 억제제이다. 일 구현예에서, 면역 체크포인트 분자의 억제제는 PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 또는 CTLA4, 또는 이들의 임의의 조합을 억제한다. 용어 "억제" 또는 "억제제"는 소정의 분자, 예를 들어 면역 체크포인트 억제제의 특정 파라미터, 예를 들어 활성의 감소를 포함한다. 예를 들어, 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 이상의 활성(예를 들어, PD-1 또는 PD-L1 활성) 억제는 이 용어에 포함된다. 따라서, 억제는 100%일 필요는 없다.

[1150] 억제 분자의 억제는 DNA, RNA, 또는 단백질 수준에서 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 억제 분자의 발현을 억제하기 위해 억제 핵산(예를 들어, dsRNA, siRNA, 또는 shRNA)이 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, 억제 신호의 억제제는 억제 분자에 결합하는 폴리펩티드, 예를 들어 가용성 리간드(예를 들어, PD-1-Ig 또는 CTLA-4 Ig), 또는 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 예를 들어, PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, 및/또는 TGFR 베타, 또는 이들의 조합에 결합하는 항체 또는 이의 단편(본원에서 "항체 분자"라고도 함)이다.

[1151] 일 구현예에서, 항체 분자는 전장 항체 또는 이의 단편(예를 들어, Fab, F(ab')2, Fv, 또는 단일쇄 Fv 단편(svFv))이다. 또 다른 구현예에서, 항체 분자는, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, 및 IgE의 중쇄 불변 영역으로부터 선택되는, 구체적으로는, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4의 중쇄 불변 영역, 더 구체적으로는 IgG1 또는 IgG4(예를 들어, 인간 IgG1 또는 IgG4)의 중쇄 불변 영역으로부터 선택되는 중쇄 불변 영역(Fc)을 갖는다. 일 구현예에서, 중쇄 불변 영역은 인간 IgG1 또는 인간 IgG4이다. 일 구현예에서, 불변 영역은 항체 분자의 특성을 바꾸기 위해(예를 들어, Fc 수용체 결합, 항체 글리코실화, 시스테인 잔기의 수, 이펙터 세포 기능, 또는 보체 기능 중 하나 이상을 증가 또는 감소시키기 위해) 변경, 예를 들어 돌연변이된다.

[1152] 특정 구현예에서, 항체 분자는 이중특이적 또는 다중특이적 항체 분자의 형태이다. 일 구현예에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-1 또는 PD-L1에 대한 제1 결합 특이성, 및 제2 결합 특이성, 예를 들어 TIM-3, LAG-3, 또는 PD-L2에 대한 제2 결합 특이성을 갖는다. 일 구현예에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-1 또는 PD-L1 및 TIM-3에 결합한다. 다른 구현예에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-1 또는 PD-L1 및 LAG-3에 결합한다. 다른 구현예에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-1 및 PD-L1에 결합한다. 또 다른 구현예에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-1 및 PD-L2에 결합한다. 다른 구현예에서, 이중특이적 항체 분자는 TIM-3 및 LAG-3에 결합한다. 상기 분자들의 임의의 조합은 다중특이적 항체 분자, 예를 들어 PD-1 또는 PD-1에 대한 제1 결합 특이성, 및 TIM-3, LAG-3, 또는 PD-L2 중 둘 이상에 대한 제2 및 제3 결합 특이성을 포함하는 삼중특이적 항체에서 이루어질 수 있다.

[1153] 특정 구현예에서, 면역조절제는 PD-1, 예를 들어 인간 PD-1의 억제제이다. 다른 구현예에서, 면역조절제는 PD-L1, 예를 들어 인간 PD-L1의 억제제이다. 일 구현예에서, PD-1 또는 PD-L1의 억제제는 PD-1 또는 PD-L1에 대한 항체 분자이다. PD-1 또는 PD-L1 억제제는 단독으로, 또는 다른 면역조절제와 조합하여, 예를 들어 LAG-3, TIM-3, 또는 CTLA4의 억제제와 조합하여 투여될 수 있다. 예시적 구현예에서, PD-1 또는 PD-L1의 억제제, 예를 들어 항-PD-1 또는 PD-L1 항체 분자는 LAG-3 억제제, 예를 들어 항-LAG-3 항체 분자와 조합하여 투여된다. 다른 구현예에서, PD-1 또는 PD-L1의 억제제, 예를 들어 항-PD-1 또는 PD-L1 항체 분자는 TIM-3 억제제, 예를 들어 항-TIM-3 항체 분자와 조합하여 투여된다. 또 다른 구현예에서, PD-1 또는 PD-L1의 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체 분자는 LAG-3 억제제, 예를 들어 항-LAG-3 항체 분자, 및 TIM-3 억제제, 예를 들어 항-TIM-3 항체 분자와 조

합하여 투여된다.

[1154] PD-1 억제제(예를 들어, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, 및/또는 TGFR 중 하나 이상)와 면역조절제의 다른 조합도 본 발명에 속한다. 당업계에 알려지거나 본원에 개시된 임의의 항체 분자가 체크포인트 분자의 억제제의 상기 조합에 사용될 수 있다.

[1155] *CTLA-4 억제제*

[1156] 일부 구현예에서, 본 발명의 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 CTLA-4 억제제와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 이필리무맙(MDX-010, MDX-101, 또는 여보이(Yervoy), Bristol-Myers Squibb), 트레멜리루맙(티실리무맙. Pfizer/AstraZeneca), AGEN1181(Agenus), 잘리프렐리맙(AGEN1884, Agenus), IBI310(Innovent Biologics)으로부터 선택된다.

[1157] *PD-1 억제제*

[1158] 일부 구현예에서, 본 발명의 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 PD-1 억제제와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 PDR001(Novartis), 니볼루맙(Bristol-Myers Squibb), 펨브롤리주맙(Merck & Co), 피딜리주맙(CureTech), MEDI0680(Medimmune), 세미플리맙Cemiplimab (REGN2810, Regeneron), 도스탈리맙(TSR-042, Tesaro), PF-06801591(Pfizer), 티스렐리주맙(BGB-A317, Beigene), BGB-108(Beigene), INCSHR1210(Incyte), 발스틸리맙(AGEN2035, Agenus), 신틸리맙(InnoVent), 토리팔리맙(Shanghai Junshi Bioscience), 캄렐리주맙(Jiangsu Hengrui Medicine Co.), 또는 AMP-224(Amplimmune)로부터 선택된다.

[1159] *예시적인 PD-1 억제제*

[1160] 일 구현예에서, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체 분자이다. 일 구현예에서, PD-1 억제제는 2015년 7월 30일에 공개된 US 2015/0210769(발명의 명칭이 "Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof"이고, 그 전문은 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 항-PD-1 항체 분자이다.

[1161] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 14에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역(예를 들어, 표 14에 개시된 BAP049-클론-E 또는 BAP049-클론-B의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열)에서 유래된, 또는 표 14에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 상보성 결정 영역(CDR)(또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 일부 구현예에서, CDR은 (예를 들어, 표 14에 제시된 바와 같은) Kabat 정의를 따른다. 일부 구현예에서, CDR은 (예를 들어, 표 14에 제시된 바와 같은) Chothia 정의를 따른다. 일부 구현예에서, CDR은 (예를 들어, 표 14에 제시된 바와 같은) Kabat 및 Chothia 둘 다의 조합된 CDR 정의를 따른다. 일 구현예에서, VH CDR1의 Kabat 및 Chothia CDR의 조합은 아미노산 서열 GYTFTTYWMH(서열번호 3198)를 포함한다. 일 구현예에서, CDR 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 14에 나타낸 아미노산 서열, 또는 표 14에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열에 비해 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 이상의 변경, 예를 들어 아미노산 치환(예를 들어, 보존적 아미노산 치환) 또는 결실을 갖는다.

[1162] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 14에 각각 개시된 서열번호 22의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열번호 3018의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 3019의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 서열번호 31의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열번호 32의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 286의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다.

[1163] 일 구현예에서, 항체 분자는 표 14에 각각 개시된 서열번호 3031의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VHCDR1, 서열번호 3032의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VHCDR2, 및 서열번호 3033의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VHCDR3을 포함하는 VH; 및 서열번호 3036의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VLCDR1, 서열번호 3037의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VLCDR2, 및 서열번호 3038의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VLCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[1164] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열번호 27의 아미노산 서열, 또는 서열번호 27과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열번호 3024의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3024와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열번호 37의 아미노산 서열, 또는 서열번호 37과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항-PD-

1 항체 분자는 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 3024의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[1165] 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 28의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 28과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VH를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3027 또는 38의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3027 또는 38과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 28의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VH 및 서열번호 3027 또는 38의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VL을 포함한다.

[1166] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열번호 29의 아미노산 서열, 또는 서열번호 29와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열번호 3029의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3029와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열번호 39의 아미노산 서열, 또는 서열번호 39와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 3029의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[1167] 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 30의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 30과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 중쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3030 또는 3023의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3030 또는 3023과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 30의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 중쇄 및 서열번호 3030 또는 3023의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 경쇄를 포함한다.

[1168] 본원에 기재된 항체 분자는 US 2015/0210769에 기재된 벡터, 숙주 세포, 및 방법에 의해 제조될 수 있으며, 이 문헌은 전체가 참조로 포함된다.

표 14

예시적인 항-PD-1 항체 분자의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

BAP049-클론-B HC		
서열번호 22 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
서열번호 3018 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
서열번호 3019 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
서열번호 3020 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
서열번호 3021 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
서열번호 3019 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
서열번호 27	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
서열번호 28	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAG CCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCT ACACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGC TACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCC GGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATA GAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTA TATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTC TACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACT GGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
서열번호 29	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
서열번호 30	DNA 중쇄	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAG CCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCT ACACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGC TACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCC GGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATA GAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTA TATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTC TACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACT GGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCAC TAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGG AGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCA AGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAG CGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTG CTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCA CGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGC AACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGC

[1169]

		GCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCC CGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCC CACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCC TGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGAT CCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGG TGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCA ACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCAT CAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTG TCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCT CGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATA CCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAG TCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAAC AACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGAT CCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAG ATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCAT GAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCC TCTCCCTGGGA
BAP049-클론-B LC		
서열번호 31 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
서열번호 32 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
서열번호 286 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
서열번호 34 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
서열번호 35 (Chothia)	LCDR2	WAS
서열번호 36 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
서열번호 37	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPE DIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
서열번호 38	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGA GCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCA GTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGA TCTACTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAG GTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACT ATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCTACCTACTACTG TCAGAACGACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGC ACTAAGGTCGAGATTAAG
서열번호 3228	경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPE DIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
서열번호 3023	DNA 경쇄	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGA GCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCA GTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGA TCTACTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAG GTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACT ATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCTACCTACTACTG

[1170]

		TCAGAACGACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGC ACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCG TGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGG CACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCC CGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGAC AGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCC TGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTG CGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAG AGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-클론-E HC		
서열번호 22 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
서열번호 3018 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
서열번호 3019 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
서열번호 3020 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
서열번호 3021 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
서열번호 3019 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
서열번호 27	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
서열번호 28	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAG CCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCT ACACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGC TACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCC GGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATA GAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTA TATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTC TACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACT GGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
서열번호 29	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
서열번호 30	DNA 중쇄	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAG CCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCT ACACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGC TACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCC GGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATA GAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTA TATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTC TACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACT

[1171]

		GGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCAC TAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGG AGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCA AGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAG CGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTG CTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCA CGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGC AACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGC GCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCC CGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCC CACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCC TGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGAT CCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGG TGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCA ACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCAT CAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTG TCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCT CGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATA CCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAG TCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAAC AACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGAT CCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAG ATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCAT GAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCC TCTCCCTGGGA
BAP049-클론-E LC		
서열번호 31 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
서열번호 32 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
서열번호 286 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
서열번호 34 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
서열번호 35 (Chothia)	LCDR2	WAS
서열번호 36 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
서열번호 3025	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
서열번호 3027	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGA GCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCA GTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGA TCTACTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAG GTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACT ATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACT GTCAGAACGACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGG CACTAAGGTCGAGATTAAG
서열번호 3029	경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT

[1172]

		EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
서열번호 3030	DNA 경쇄	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGA GCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCA GTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGA TCTACTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAG GTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACT ATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACT GTCAGAACGACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGG CACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCG GCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCC CCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCT GCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGA CAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACC CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCT GCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA GAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-클론-B HC		
서열번호 3031 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
서열번호 3032 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGA AGTTTAAGAAT
서열번호 3033 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
서열번호 3035 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
서열번호 3033 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-클론-B LC		
서열번호 3036 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGA ACTTCCTGACC
서열번호 3037 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
서열번호 3038 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
서열번호 3039 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
서열번호 3040 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
서열번호 3041 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
BAP049-클론-E HC		
서열번호 3031 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
서열번호 3032 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGA AGTTTAAGAAT
서열번호 3033 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC

[1173]

서열번호 3034 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
서열번호 3035 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
서열번호 3033 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-클론-E LC		
서열번호 3036 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGA ACTTCCTGACC
서열번호 3037 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
서열번호 3038 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
서열번호 3039 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
서열번호 3040 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
서열번호 3041 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

[1174]

[1175] *다른 예시적인 PD-1 억제제*

[1176] 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙(CAS 등록 번호: 946414-94-4)이다. 니볼루맙의 다른 명칭은 MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558, 또는 OPDIVO®를 포함한다. 니볼루맙은 PD1을 특이적으로 차단하는 완전 인간 IgG4 단일클론 항체이다. 니볼루맙(클론 5C4), 및 PD1에 특이적으로 결합하는 다른 인간 단일클론 항체는 미국 특허 8,008,449호 및 PCT 공보 WO2006/121168호에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는, 예를 들어 표 15에 개시된 바와 같은 니볼루맙의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1177] 다른 구현예에서, 항-PD-1 항체는 펨브롤리주맙이다. 펨브롤리주맙(상표명 KEYTRUDA, 이전 명칭 람브롤리주맙, Merck 3745, MK-3475, 또는 SCH-900475로도 알려짐)은 PD1에 결합하는 인간화 IgG4 단일클론 항체이다. 펨브롤리주맙은 예를 들어 문헌[Hamid, O. *et al*. (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134-44, PCT 공보 WO2009/114335호, 및 미국 특허 8,354,509호]에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는, 예를 들어 표 15에 개시된 바와 같은 펨브롤리주맙의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1178] 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 피딜리주맙이다. 피딜리주맙(CT-011; Cure Tech)은 PD1에 결합하는 인간화 IgG1k 단일클론 항체이다. 피딜리주맙 및 다른 인간화 항-PD-1 단일클론 항체는 PCT 공보 WO2009/101611호에 개시되어 있으며, 이 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는, 예를 들어 표 15에 개시된 바와 같은 피딜리주맙의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1179] 다른 항-PD-1 항체는 미국 특허 8,609,089호, 미국 공보 2010028330호, 및/또는 미국 공보 20120114649호에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 다른 항-PD-1 항체는 AMP 514(Amplimmune)를 포함한다.

[1180] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 AMP-514로도 알려진 MEDI0680(Medimmune)이다. MEDI0680 및 다른 항-PD-1 항체는 US 9,205,148 및 WO 2012/145493에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 MEDI0680의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1181] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 REGN2810으로도 알려진 세미플리맙(Regeneron)이다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 REGN2810의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1182] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 PF-06801591(Pfizer)이다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 PF-06801591의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1183] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 BGB-A317 또는 BGB-108로도 알려진 티스렐리주맙(Beigene)이다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 BGB-A317 또는 BGB-108의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열),

중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1184] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 INCSHR01210 또는 SHR-1210으로도 알려진 INCSHR1210(Incyte)이다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 INCSHR1210의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1185] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 TSR-042 또는 ANB011로도 알려진 도스탈리맙(Tesaro)이다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 TSR-042의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1186] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 AGEN2035로도 알려진 발스틸리맙(Agenus)이다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 발스틸리맙의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1187] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 신틸리맙(InnoVent)이다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 신틸리맙의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1188] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 토리팔리맙(Shanghai Junshi Bioscience)이다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 토리팔리맙의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1189] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 캄렐리주맙(Jiangsu Hengrui Medicine Co.)이다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 캄렐리주맙의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1190] 추가로 알려진 항-PD-1 항체는 예를 들어 WO 2015/112800, WO 2016/092419, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2014/194302, WO 2014/209804, WO 2015/200119, US 8,735,553, US 7,488,802, US 8,927,697, US 8,993,731, 및 US 9,102,727에 기재된 것들을 포함하며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다.

[1191] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체는 본원에 기재된 항-PD-1 항체 중 하나와 결합하기 위해 경쟁하고/하거나 PD-1 상의 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[1192] 일 구현예에서, PD-1 억제제는 예를 들어 US 8,907,053에 기재된 바와 같은 PD-1 신호전달 경로를 억제하는 펩티드이며, 이 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 불변 영역(예를 들어, 면역글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 면역어드헤신(예를 들어, PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 포함하는 면역어드헤신)이다. 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 AMP-224(예를 들어, 전체가 참조로 포함되는 WO 2010/027827 및 WO 2011/066342에 개시된 B7-DCIg(Amplimmune))이다.

표 15

다른 예시적인 항-PD-1 항체 분자의 아미노산 서열

니볼루맙		
서열번호 3042	중쇄	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGL EWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAED TAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
서열번호 3043	경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWP RTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
펨브롤리주맙		
서열번호 3044	중쇄	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQG LEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTAYMELKSLQFDD TAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPC PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
서열번호 3045	경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQA PRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHS RDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
피딜리주맙		
서열번호 3046	중쇄	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGL QWMGWINTDSGESTYAEEFKGRFVFSLDTSVNTAYLQITSLTAEDT GMYFCVRVGYDALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열번호 3047	경쇄	EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCSARSSVSYMHWFQQKPGKAPKLWI YRTSNLASGVPSRFSGSGSGTSYCLTINSLQPEDFATYYCQQRSSFPL TFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1193]

[1194] *PD-L1 억제제*

[1195] 일부 구현예에서, 본 발명의 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 PD-L1 억제제와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, PD-L1 억제제는 FAZ053(Novartis), 아테졸리주맙(Genentech/Roche), 아벨루맙(Merck Serono and Pfizer), 더발루맙(MedImmune/AstraZeneca), 또는 BMS-936559(Bristol-Myers Squibb)로부터 선택된다.

[1196] *예시적인 PD-L1 억제제*

[1197] 일 구현예에서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체 분자이다. 일 구현예에서, PD-L1 억제제는 2016년 4월 21일에 공개된 US 2016/0108123(발명의 명칭이 "Antibody Molecules to PD-L1 and Uses Thereof"이고, 그 전문은 참조로 포함됨)에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자이다.

[1198] 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 표 16에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역(예를

들어, 표 16에 개시된 BAP058-클론 O 또는 BAP058-클론 N의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열)에서 유래된, 또는 표 16에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 상보성 결정 영역(CDR)(또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 일부 구현예에서, CDR은 (예를 들어, 표 16에 제시된 바와 같은) Kabat 정의를 따른다. 일부 구현예에서, CDR은 (예를 들어, 표 16에 제시된 바와 같은) Chothia 정의를 따른다. 일부 구현예에서, CDR은 (예를 들어, 표 16에 제시된 바와 같은) Kabat 및 Chothia 둘 다의 조합된 CDR 정의를 따른다. 일 구현예에서, VH CDR1의 Kabat 및 Chothia CDR의 조합은 아미노산 서열 GYTFTSYWMY(서열번호 3199)를 포함한다. 일 구현예에서, CDR 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 16에 나타낸 아미노산 서열, 또는 표 16에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열에 비해 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 이상의 변경, 예를 들어 아미노산 치환(예를 들어, 보존적 아미노산 치환) 또는 결실을 갖는다.

[1199] 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 표 16에 각각 개시된 서열번호 3048의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열번호 3049의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 3050의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 서열번호 3056의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열번호 3057의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 3058의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다.

[1200] 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 표 16에 각각 개시된 서열번호 3075의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VHCDR1, 서열번호 3076의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VHCDR2, 및 서열번호 3077의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VHCDR3을 포함하는 VH; 및 서열번호 3080의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VLCDR1, 서열번호 3081의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VLCDR2, 및 서열번호 3082의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VLCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[1201] 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열번호 3053의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3053과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열번호 3063의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3063과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열번호 3067의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3067과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열번호 3071의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3071과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열번호 3053의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 3063의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열번호 3067의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 3071의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[1202] 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3054의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3054와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VH를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3064의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3064와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3068의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3068과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VH를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3072의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3072와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3054의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VH 및 서열번호 3064의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3068의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VH 및 서열번호 3072의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VL을 포함한다.

[1203] 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열번호 3055의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3055와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열번호 3065의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3065와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열번호 3069의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3069와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열번호 3073의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3073과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열번호 3055의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 3065의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열번호 3069의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 3073의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[1204] 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3062의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3062와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 중쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3066의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3066과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3070의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3070과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 중쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3074의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3074와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3062의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 중쇄 및 서열번호 3066의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3070의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 중쇄 및 서열번호 3074의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 경쇄를 포함한다.

[1205] 본원에 기재된 항체 분자는 US 2016/0108123에 기재된 벡터, 숙주 세포, 및 방법에 의해 제조될 수 있으며, 이 문헌은 전체가 참조로 포함된다.

표 16

예시적인 항-PD-L1 항체 분자의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

BAP058-클론 O HC		
서열번호 3048 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
서열번호 3049 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
서열번호 3050 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
서열번호 3051 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
서열번호 3052 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
서열번호 3050 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
서열번호 3053	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVR QARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTV TVSS
서열번호 3054	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCAG GCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTCCGAC AGGCTAGAGGGCAAAGACTGGAGTGGATCGGTAGAATC GACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGAGAAGTT TAAGAATAGGTTCACTATTAGTAGGGATAACTCTAAGA ACACCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAG GACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAA GGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTA CCGTGACCGTGTCTTCA
서열번호 3055	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVR QARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSLG
서열번호 3062	DNA 중쇄	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCAG GCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTCCGAC AGGCTAGAGGGCAAAGACTGGAGTGGATCGGTAGAATC GACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGAGAAGTT TAAGAATAGGTTCACTATTAGTAGGGATAACTCTAAGA ACACCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAG GACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAA GGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTA CCGTGACCGTGTCTTCAGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCG TGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAAT CCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCC CGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTG ACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGC TCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCT TCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTG

[1206]

		GACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGT CGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCG CGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCC CACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACC CCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGA AGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCG TCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGA GCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGAC GGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACA AGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATC GAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGG AACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAA ATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAG GGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTC CAACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTC CGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGC GGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAA TGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAA CCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
BAP058-클론 O LC		
서열번호 3056 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
서열번호 3057 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
서열번호 3058 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
서열번호 3059 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
서열번호 3060 (Chothia)	LCDR2	WAS
서열번호 3061 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
서열번호 3063	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYLQKP GQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAED AATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
서열번호 3064	DNA VL	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCT AGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAAAGCCTC TCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCTGCAGA AGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACTGGGCCT CTACTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTA GCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTTCAC TGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGTCAGCAG TATAATAGCTACCCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAG GTCGAGATTAAG
서열번호 3065	경쇄	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYLQKP GQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAED AATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
서열번호 3066	DNA 경쇄	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCT AGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAAAGCCTC TCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCTGCAGA AGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACTGGGCCT CTACTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTA GCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTTCAC

[1207]

		TGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGTCAGCAG TATAATAGCTACCCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAG GTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTT CATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCT GCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAG GACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCT GACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGT ACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP058-클론 N HC		
서열번호 3048 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
서열번호 3049 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
서열번호 3050 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
서열번호 3051 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
서열번호 3052 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
서열번호 3050 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
서열번호 3067	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVR QATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADKSTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTV TVSS
서열번호 3068	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCAG GCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTCCGAC AGGCTACCGGTCAAGGCCTGGAGTGGATGGGTAGAATC GACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGAGAAGTT TAAGAATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTA GCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAG GACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAA GGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTA CCGTGACCGTGTCTTCA
서열번호 3069	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVR QATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADKSTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSLG
서열번호 3070	DNA 중쇄	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCAG GCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTCCGAC AGGCTACCGGTCAAGGCCTGGAGTGGATGGGTAGAATC GACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGAGAAGTT TAAGAATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTA

[1208]

		GCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAG GACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAA GGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTA CCGTGACCGTGTCTTCAGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCG TGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAAT CCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCC CGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTG ACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGC TCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCT TCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTG GACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGT CGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCG CGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCC CACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACC CCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGA AGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCG TCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGA GCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGAC GGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACA AGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATC GAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGG AACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAA ATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAG GGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTC CAACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTC CGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGC GGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAA TGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAA CCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
BAP058-클론 N LC		
서열번호 3056 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
서열번호 3057 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
서열번호 3058 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
서열번호 3059 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
서열번호 3060 (Chothia)	LCDR2	WAS
서열번호 3061 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
서열번호 3071	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQQK PGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPD DFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
서열번호 3072	DNA VL	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCCGTG ACCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTAAAGCCTCT CAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAA GCCAGGGCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCT CTACTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTA GCGGTAGTGGCACCGAGTTCACCCTGACTATCTCTTCAC TGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGT ATAATAGCTACCCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAG GTCGAGATTAAG
서열번호 3073	경쇄	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQQK PGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPD

[1209]

		DFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
서열번호 3074	DNA 경쇄	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCCGTG ACCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTAAAGCCTCT CAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAA GCCAGGGCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCT CTACTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTA GCGGTAGTGGCACCGAGTTCACCCTGACTATCTCTTCAC TGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGT ATAATAGCTACCCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAG GTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTT CATCTTCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCC GGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCT GCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAG GACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCT GACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGT ACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP058-클론 O HC		
서열번호 3075 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
서열번호 3076 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaatagcggctctactaagtataacgagaagtttaagaat
서열번호 3077 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
서열번호 3078 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
서열번호 3079 (Chothia)	HCDR2	gaccctaatagcggctct
서열번호 3077 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
BAP058-클론 O LC		
서열번호 3080 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
서열번호 3081 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
서열번호 3082 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctacccccctgacc
서열번호 3083 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
서열번호 3084 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
서열번호 3085 (Chothia)	LCDR3	tataatagctacccccctg
BAP058-클론 N HC		
서열번호 3075 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
서열번호 3076 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaatagcggctctactaagtataacgagaagtttaagaat
서열번호 3077 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
서열번호 3078 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
서열번호 3079 (Chothia)	HCDR2	gaccctaatagcggctct
서열번호 3077 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac

[1210]

BAP058-클론 N LC		
서열번호 3080 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
서열번호 3081 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
서열번호 3082 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctacccccctgacc
서열번호 3083 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
서열번호 3084 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
서열번호 3085 (Chothia)	LCDR3	tataatagctacccccctg

[1211]

[1212] *다른 예시적인 PD-L1 억제제*

[1213] 일부 구현예에서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 억제제는, 본원에 개시된 서열(또는 이와 실질적으로 동일하거나 유사한 서열, 예를 들어 특정된 서열과 적어도 85%, 90%, 95% 이상 동일한 서열)을 갖는, 예를 들어 WO 2013/0179174에 개시된 YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, 또는 MDX-1105MSB-

0010718C(A09-246-2라고도 함)로부터 선택된다.

[1214] 일 구현예에서, PD-L1 억제제는 MDX-1105이다. BMS-936559로도 알려진 MDX-1105는 PCT 공보 WO 2007/005874호에 기재된 항-PD-L1 항체이다.

[1215] 일 구현예에서, PD-L1 억제제는 YW243.55.S70이다. YW243.55.S70 항체는 PCT 공보 WO 2010/077634호에 기재된 항-PD-L1이다.

[1216] 일 구현예에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙, RG7446, RO5541267, YW243.55.S70, 또는 TECENTRIQ™로도 알려진 MDPL3280A(Genentech/Roche)이다. MDPL3280A는 PD-L1에 결합하는 인간 Fc 최적화된 IgG1 단일클론 항체이다. MDPL3280A 및 PD-L1에 대한 다른 인간 단일클론 항체는 미국 특허 7,943,743호 및 미국 공보 20120039906호에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는, 예를 들어 표 17에 개시된 바와 같은 아테졸리주맙의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1217] 다른 구현예에서, PD-L2 억제제는 AMP-224이다. AMP-224는 PD1과 B7-H1(예를 들어, PCT 공보 WO2010/027827호 및 WO2011/066342호에 개시된 B7-DCIg; Amplimmune) 사이의 상호작용을 차단하는 PD-L2 Fc 융합 가용성 수용체이다.

[1218] 일 구현예에서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체 분자이다. 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 MSB0010718C로도 알려진 아벨루맙(Merck Serono and Pfizer)이다. 아벨루맙 및 다른 항-PD-L1 항체는 WO 2013/079174에 개시되어 있으며, 이 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는, 예를 들어 표 17에 개시된 바와 같은 아벨루맙의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1219] 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 MEDI4736으로도 알려진 더발루맙(MedImmune/AstraZeneca)이다. 더발루맙 및 다른 항-PD-L1 항체는 US 8,779,108에 개시되어 있으며, 이 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는, 예를 들어 표 17에 개시된 바와 같은 더발루맙의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1220] 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는 MDX-1105 또는 12A4로도 알려진 BMS-936559(Bristol-Myers Squibb)이다. BMS-936559 및 다른 항-PD-L1 항체는 US 7,943,743 및 WO 2015/081158에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체 분자는, 예를 들어 표 17에 개시된 바와 같은 BMS-936559의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1221] 추가로 알려진 항-PD-L1 항체는 예를 들어 WO 2015/181342, WO 2014/100079, WO 2016/000619, WO 2014/022758, WO 2014/055897, WO 2015/061668, WO 2013/079174, WO 2012/145493, WO 2015/112805, WO 2015/109124, WO 2015/195163, US 8,168,179, US 8,552,154, US 8,460,927, 및 US 9,175,082에 기재된 것들을 포함하며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다.

[1222] 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 중 하나와 결합하기 위해 경쟁하고/하거나 PD-L1 상의 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

표 17

다른 예시적인 항-PD-L1 항체 분자의 아미노산 서열

아테졸리주맙		
서열번호 3086	중쇄	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLE WVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTA VYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열번호 3087	경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHP ATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
아벨루맙		
서열번호 3088	중쇄	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLE WVSSIYPSGGITFYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열번호 3089	경쇄	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTS SSTRVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
더발루맙		
서열번호 3090	중쇄	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGL EWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열번호 3091	경쇄	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLP WTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
BMS-936559		
서열번호 3092	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSTYAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAV YFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTTVTVSS
서열번호 3093	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPT FGQGTKVEIK

[1223]

[1224] *LAG-3 억제제*

[1225] 일부 구현예에서, 본 발명의 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 LAG-3 억제제와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, LAG-3 억제제는 LAG525(Novartis), BMS-986016(Bristol-Myers Squibb), 또는 TSR-033(Tesaro)으로부터 선택된다.

[1226] *예시적인 LAG-3 억제제*

[1227] 일 구현예에서, LAG-3 억제제는 항-LAG-3 항체 분자이다. 일 구현예에서, LAG-3 억제제는 2015년 9월 17일에 공

개된 US 2015/0259420(발명의 명칭이 "Antibody Molecules to LAG-3 and Uses Thereof"이고, 그 전문은 참조로 포함됨)에 개시된 바와 같은 항-LAG-3 항체 분자이다.

[1228] 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 표 18에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역(예를 들어, 표 18에 개시된 BAP050-클론 I 또는 BAP050-클론 J의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열)에서 유래된, 또는 표 18에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 상보성 결정 영역(CDR)(또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 일부 구현예에서, CDR은 (예를 들어, 표 18에 제시된 바와 같은) Kabat 정의를 따른다. 일부 구현예에서, CDR은 (예를 들어, 표 18에 제시된 바와 같은) Chothia 정의를 따른다. 일부 구현예에서, CDR은 (예를 들어, 표 18에 제시된 바와 같은) Kabat 및 Chothia 둘 다의 조합된 CDR 정의를 따른다. 일 구현예에서, VH CDR1의 Kabat 및 Chothia CDR의 조합은 아미노산 서열 GFTLTNYGMN(서열번호 3158)을 포함한다. 일 구현예에서, CDR 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 18에 나타낸 아미노산 서열, 또는 표 18에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열에 비해 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 이상의 변경, 예를 들어 아미노산 치환(예를 들어, 보존적 아미노산 치환) 또는 결실을 갖는다.

[1229] 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 표 18에 각각 개시된 서열번호 3094의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열번호 3095의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 3096의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 서열번호 3103의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열번호 3104의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 3105의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다.

[1230] 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 표 18에 각각 개시된 서열번호 3129 또는 3130의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VHCDR1, 서열번호 3131 또는 3132의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VHCDR2, 및 서열번호 3133 또는 3134의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VHCDR3을 포함하는 VH; 및 서열번호 3139 또는 3140의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VLCDR1, 서열번호 3141 또는 3142의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VLCDR2, 및 서열번호 3143 또는 3144의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VLCDR3을 포함하는 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 표 18에 각각 개시된 서열번호 3150 또는 3130의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VHCDR1, 서열번호 3151 또는 3132의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VHCDR2, 및 서열번호 3152 또는 3134의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VHCDR3을 포함하는 VH; 및 서열번호 3139 또는 3140의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VLCDR1, 서열번호 3141 또는 3142의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VLCDR2, 및 서열번호 3143 또는 3144의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VLCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[1231] 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열번호 3099의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3099와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열번호 3111의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3111과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열번호 3117의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3117과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열번호 3123의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3123과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열번호 3099의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 3111의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열번호 3117의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 3123의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[1232] 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3100 또는 3101의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3100 또는 3101과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VH를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3112 또는 3113의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3112 또는 3113과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3118 또는 3119의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3118 또는 3119와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VH를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3124 또는 3125의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3124 또는 3125와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3100 또는 3101의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VH 및 서열번호 3112 또는 3113의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3118 또는 3119의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VH 및 서열번호 3124 또는 3125의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VL을 포함한다.

[1233] 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열번호 3102의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3102와 적어도 85%, 90%,

95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열번호 3114의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3114와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열번호 3120의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3120과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열번호 3126의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3126과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열번호 3102의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 3114의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열번호 3120의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 3126의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[1234] 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3109 또는 3110의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3109 또는 3110과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 중쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3115 또는 3116의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3115 또는 3116과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3121 또는 3122의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3121 또는 3122와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 중쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3127 또는 3128의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3127 또는 3128과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3109 또는 3110의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 중쇄 및 서열번호 3115 또는 3116의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3121 또는 3122의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 중쇄 및 서열번호 3127 또는 3128의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 경쇄를 포함한다.

[1235] 본원에 기재된 항체 분자는 US 2015/0259420에 기재된 벡터, 숙주 세포, 및 방법에 의해 제조될 수 있으며, 이 문헌은 전체가 참조로 포함된다.

표 18

예시적인 항-LAG-3 항체 분자의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

BAP050-클론 I HC		
서열번호 3094 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
서열번호 3095 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
서열번호 3096 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
서열번호 3097 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
서열번호 3098 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
서열번호 3096 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
서열번호 3099	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAR GQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISS LKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
서열번호 3100	DNA VH	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAAGAAGCC TGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGGCATCCGGATTCA CCCTCACCAATTACGGGATGAACTGGGTCAGACAGGCCCGG GGTCAACGGCTGGAGTGGATCGGATGGATTAACACCGACAC CGGGGAGCCTACCTACGCGGACGATTTCAAGGGACGGTTCG TGTTCTCCCTCGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCAAA TCTCCTCACTGAAAGCGGAGGACACCGCCGTGTACTATTGC GCGAGGAACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGA AGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACTGTGACTGTGT CCAGC
서열번호 3101	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACC TGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTTCAC CCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGGCCAGGG GCCAGCGGCTGGAATGGATCGGCTGGATCAACACCGACACC GGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGT GTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGAT CTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCG CCCGGAACCCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAG GCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTC CTCT
서열번호 3102	중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAR GQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISS LKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
서열번호 3109	DNA 중쇄	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAAGAAGCC TGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGGCATCCGGATTCA CCCTCACCAATTACGGGATGAACTGGGTCAGACAGGCCCGG GGTCAACGGCTGGAGTGGATCGGATGGATTAACACCGACAC

[1236]

[1237]

		CGGGGAGCCTACCTACGCGGACGATTTCAAGGGACGGTTCG TGTTCTCCCTCGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCAAA TCTCCTCACTGAAAGCGGAGGACACCGCCGTGTACTATTGC GCGAGGAACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGA AGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACTGTGACTGTGT CCAGCGCGTCCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCAC CTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCT GCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCT GGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCC GCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTG GTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACT TGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAA GCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTC CCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCC CACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTG AAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCG GAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCA CAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCA CTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACT GGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAA GGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCA AGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCG AGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTG CCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATG GGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCC CTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGC GGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGT GTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTA CACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
서열번호 3110	DNA 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACC TGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTTCAC CCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGGCCAGGG GCCAGCGGCTGGAATGGATCGGCTGGATCAACACCGACACC GGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGT GTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGAT CTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCG CCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAG GCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTC CTCTGCTTCTACCAAGGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCC CTGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCT GCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCT GGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCC GCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACA CCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC AAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCCCCCTG CCCAGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTT CCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCC CCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGAC CCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAAC AGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTCCA ACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGCAA

[1238]

		GGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGC CACCCAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTG ACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAG ACCACCCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTG TACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGG CAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA CCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-클론 I LC		
서열번호 3103 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
서열번호 3104 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
서열번호 3105 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
서열번호 3106 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
서열번호 3107 (Chothia)	LCDR2	YTS
서열번호 3108 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
서열번호 3111	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSP QLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYYNLPWTFGQGTKVEIK
서열번호 3112	DNA VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGT GTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGGA TATCTCTAACTACCTGAACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGTCA ATCACCTCAGCTGCTGATCTACTACACTAGCACCCTGCACCT GGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCG AGTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGACGACTTCG CTACCTACTACTGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACCT TCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
서열번호 3113	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCC GTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCCTCCAGCCAGGA CATCTCCAACTACCTGAACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCC AGTCCCCTCAGCTGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACC TGGGCGTGCCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCG AGTTTACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGACGACTTCG CCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACCT TCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
서열번호 3114	경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSP QLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
서열번호 3115	DNA 경쇄	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGT GTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGGA TATCTCTAACTACCTGAACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGTCA ATCACCTCAGCTGCTGATCTACTACACTAGCACCCTGCACCT GGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCG AGTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGACGACTTCG CTACCTACTACTGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACCT TCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCC

		GCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTG AAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTT CTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACG CCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCA GGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGA CCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCC TGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA GAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
서열번호 3116	DNA 경쇄	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCC GTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCCTCCAGCCAGGA CATCTCCAACTACCTGAACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCC AGTCCCCTCAGCTGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACC TGGGCGTGCCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCG AGTTTACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGACGACTTCG CCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACCT TCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCC GCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCTG AAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTT CTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGC AGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTG ACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP050-클론 J HC		
서열번호 3094 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
서열번호 3095 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
서열번호 3096 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
서열번호 3097 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
서열번호 3098 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
서열번호 3096 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
서열번호 3117	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAP GQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQIS SLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
서열번호 3118	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACC CGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCTTCA CCCTGACTAACTACGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCCCCA GGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCTGGATTAACACCGACAC CGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTTAAGGGCAGATTCG TGTTTAGCCTGGACACTAGTGTGTCTACCGCCTACCTGCAGA TCTCTAGCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGC GCTAGAAACCCCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGA GGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGT CTAGC
서열번호 3119	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACC TGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTTCAC CCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGGCCCCTG

[1239]

		GACAGGGCCTGGAATGGATGGGCTGGATCAACACCGACACC GGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGT GTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGAT CTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCG CCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAG GCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTC CTCT
서열번호 3120	중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAP GQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQIS SLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
서열번호 3121	DNA 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACC CGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCTTCA CCCTGACTAACTACGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCCCCA GGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCTGGATTAACACCGACAC CGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTTAAGGGCAGATTCG TGTTTAGCCTGGACACTAGTGTGTCTACCGCCTACCTGCAGA TCTCTAGCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGC GCTAGAAACCCCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGA GGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGT CTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCAC CTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCT GCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCT GGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCC GCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTG GTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACT TGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAA GCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTC CCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCC CACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTG AAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCG GAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCA CAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCA CTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACT GGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAA GGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCA AGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCG AGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTG CCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATG GGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCC CTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGC GGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGT GTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTA CACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
서열번호 3122	DNA 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACC TGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTTCAC CCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGGCCCCTG

[1240]

[1241]

		GACAGGGCCTGGAATGGATGGGCTGGATCAACACCGACACC GGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGT GTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGAT CTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCG CCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAG GCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTC CTCTGCTTCTACCAAGGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCC CTGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCT GCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCT GGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCC GCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACA CCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC AAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCCCCCTG CCCAGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTT CCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCC CCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGAC CCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAAC AGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTCCA ACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGCAA GGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGC CACCCAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTG ACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAG ACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTG TACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGG CAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA CCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-클론 J LC		
서열번호 3103 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
서열번호 3104 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
서열번호 3105 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
서열번호 3106 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
서열번호 3107 (Chothia)	LCDR2	YTS
서열번호 3108 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
서열번호 3123	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQ QYYNLPWTFGQGTKVEIK
서열번호 3124	DNA VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGT GTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGGA TATCTCTAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTA AAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTACACTAGCACCCTGCACC TGGGAATCCCCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGCTACGGCACC GACTTCACCCTGACTATTAACAATATCGAGTCAGAGGACGC

		CGCCTACTACTTCTGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGAC CTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
서열번호 3125	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCC GTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCCTCCAGCCAGGA CATCTCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCA AGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACC TGGGCATCCCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCG ACTTCACCCTGACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGACGCC GCCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
서열번호 3126	경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQ QYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
서열번호 3127	DNA 경쇄	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGT GTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGGA TATCTCTAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTA AAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTACACTAGCACCCTGCACC TGGGAATCCCCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGCTACGGCACC GACTTCACCCTGACTATTAACAATATCGAGTCAGAGGACGC CGCCTACTACTTCTGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGAC CTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGG CCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGC TGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAAC TTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGC AGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTG ACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
서열번호 3128	DNA 경쇄	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCC GTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCCTCCAGCCAGGA CATCTCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCA AGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACC TGGGCATCCCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCG ACTTCACCCTGACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGACGCC GCCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGC CGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACT TCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGC AGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTG ACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP050-클론 I HC		
서열번호 3129 (Kabat)	HCDR1	AATTACGGGATGAAC
서열번호 3130 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
서열번호 3131 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTACCTACGCGGACGA TTTCAAGGGA

[1242]

서열번호 3132 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGA CTTCAAGGGC
서열번호 3133 (Kabat)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAGCCAT GGACTAC
서열번호 3134 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCAT GGACTAT
서열번호 3135 (Chothia)	HCDR1	GGATTCACCCTCACCAATTAC
서열번호 3136 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
서열번호 3137 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
서열번호 3138 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
서열번호 3133 (Chothia)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAGCCAT GGACTAC
서열번호 3134 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCAT GGACTAT
BAP050-클론 I LC		
서열번호 3139 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
서열번호 3140 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC
서열번호 3141 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCCTGCACCTG
서열번호 3142 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
서열번호 3143 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
서열번호 3144 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
서열번호 3145 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
서열번호 3146 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC
서열번호 3147 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
서열번호 3148 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
서열번호 3149 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
서열번호 164 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
BAP050-클론 J HC		
서열번호 3150 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGGATGAAC
서열번호 3130 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
서열번호 3151 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGA CTTTAAGGGC

[1243]

서열번호 3132 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGA CTTCAAGGGC
서열번호 3152 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCTAT GGACTAC
서열번호 3134 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCAT GGACTAT
서열번호 3153 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACTAACTAC
서열번호 3136 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
서열번호 3137 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
서열번호 3138 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
서열번호 3152 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCTAT GGACTAC
서열번호 3134 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCAT GGACTAT
BAP050-클론 J LC		
서열번호 3139 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
서열번호 3140 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC
서열번호 3141 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCCTGCACCTG
서열번호 3142 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
서열번호 3143 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
서열번호 3144 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
서열번호 3145 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
서열번호 3146 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC
서열번호 3147 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
서열번호 3148 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
서열번호 3149 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
서열번호 164 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG

[1244]

[1245] *다른 예시적인 LAG-3 억제제*

[1246] 일 구현예에서, LAG-3 억제제는 항-LAG-3 항체 분자이다. 일 구현예에서, LAG-3 억제제는 BMS986016으로도 알려진 BMS-986016(Bristol-Myers Squibb)이다. BMS-986016 및 다른 항-LAG-3 항체는 WO 2015/116539 및 US 9,505,839에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는, 예를 들어 표 19에 개시된 바와 같은 BMS-986016의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1247] 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 TSR-033(Tesaro)이다. 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 TSR-033의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1248] 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 IMP731 또는 GSK2831781(GSK 및 Prima BioMed)이다. IMP731 및 다른 항-LAG-3 항체는 WO 2008/132601 및 US 9,244,059에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는, 예를 들어 표 19에 개시된 바와 같은 IMP731의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 GSK2831781의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1249] 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 IMP761(Prima BioMed)이다. 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체 분자는 IMP761의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄

또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1250] 추가로 알려진 항-LAG-3 항체는 예를 들어 WO 2008/132601, WO 2010/019570, WO 2014/140180, WO 2015/116539, WO 2015/200119, WO 2016/028672, US 9,244,059, US 9,505,839에 기재된 것들을 포함하며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다.

[1251] 일 구현예에서, 항-LAG-3 항체는 본원에 기재된 항-LAG-3 항체 중 하나와 결합하기 위해 경쟁하고/하거나 LAG-3 상의 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[1252] 일 구현예에서, 항-LAG-3 억제제는 예를 들어 WO 2009/044273에 개시된 바와 같은 가용성 LAG-3 단백질, 예를 들어 IMP321(Prima BioMed)이며, 이 문헌은 전체가 참조로 포함된다.

표 19

다른 예시적인 항-LAG-3 항체 분자의 아미노산 서열

[1253]

BMS-986016		
서열번호 3154	중쇄	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKG LEWIGEINHRGSTNSNPSLKSRVTLSLDTSKNQFSLKLRSVTAADTA VYYCAFGYSDYEYNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
서열번호 3155	경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWP LTFGQGTNLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IMP731		
서열번호 3156	중쇄	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTAYGVNWVRQPPGKGLE WLGMIWDDGSTDYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTA RYYCAREGDVAFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열번호 3157	경쇄	DIVMTQSPSSLAVSVGQKVTMSCKSSQSLLNGSNQKNYLAWYQQ KPGQSPKLLVYFASTRDSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAD YFCLQHFGTPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1254] ***TIM-3 억제제***

[1255] 특정 구현예에서, 면역 체크포인트 분자의 억제제는 TIM-3의 억제제이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 TIM-3 억제제와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, TIM-3 억제제는 MGB453(Novartis), LY3321367(Eli Lilly), Sym023(Symphogen), BGB-A425(Beigene), INCAGN-2390(Agenus/Incyte), MBS-986258(BMS/Five Prime), RO-7121661(Roche), LY-3415244(Eli Lilly), 또는 TSR-022(Tesaro)이다.

[1256] *예시적인 TIM-3 억제제*

[1257] 일 구현예에서, TIM-3 억제제는 항-TIM-3 항체 분자이다. 일 구현예에서, TIM-3 억제제는 2015년 8월 6일에 공개된 US 2015/0218274(발명의 명칭이 "Antibody Molecules to TIM-3 and Uses Thereof"이고, 그 전문은 참조로 포함됨)에 개시된 바와 같은 항-TIM-3 항체 분자이다.

[1258] 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 표 20에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역(예를

들어, 표 20에 개시된 ABTIM3-hum11 또는 ABTIM3-hum03의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열)에서 유래된, 또는 표 20에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 상보성 결정 영역(CDR)(또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 일부 구현예에서, CDR은 (예를 들어, 표 20에 제시된 바와 같은) Kabat 정의를 따른다. 일부 구현예에서, CDR은 (예를 들어, 표 20에 제시된 바와 같은) Chothia 정의를 따른다. 일 구현예에서, CDR 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 20에 나타낸 아미노산 서열, 또는 표 20에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열에 비해 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 이상의 변경, 예를 들어 아미노산 치환(예를 들어, 보존적 아미노산 치환) 또는 결실을 갖는다.

[1259] 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 표 20에 각각 개시된 서열번호 3159의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열번호 3160의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 3161의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 서열번호 3168의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열번호 3169의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 3170의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 표 20에 각각 개시된 서열번호 3159의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열번호 3178의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 3161의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 서열번호 3168의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열번호 3169의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 3170의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다.

[1260] 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열번호 3164의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3164와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열번호 3174의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3174와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열번호 3180의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3180과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열번호 3184의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3184와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열번호 3164의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 3174의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열번호 3180의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 3184의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[1261] 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3165의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3165와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VH를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3175의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3175와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3181의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3181과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VH를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3185의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3185와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3165의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VH 및 서열번호 3175의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3181의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VH 및 서열번호 3185의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 VL을 포함한다.

[1262] 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열번호 3166의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3166과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열번호 3176의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3176과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열번호 3182의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3182와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열번호 3186의 아미노산 서열, 또는 서열번호 3186과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열번호 3166의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 3176의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열번호 3182의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 3186의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[1263] 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3167의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3167과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 중쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3177의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3177과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3183의 뉴클레오티드 서열,

또는 서열번호 3183과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 중쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3187의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열번호 3187과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3167의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 중쇄 및 서열번호 3177의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호 3183의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 중쇄 및 서열번호 3187의 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 경쇄를 포함한다.

[1264] 본원에 기재된 항체 분자는 US 2015/0218274에 기재된 벡터, 숙주 세포, 및 방법에 의해 제조될 수 있으며, 이 문헌은 전체가 참조로 포함된다.

표 20

예시적인 항-TIM-3 항체 분자의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

ABTIM3-hum11		
서열번호 3159 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
서열번호 3160 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
서열번호 3161 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
서열번호 3162 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
서열번호 3163 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
서열번호 3161 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
서열번호 3164	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQ GLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSS
서열번호 3165	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCC GGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAAGCTAGTGGCTACACCT TCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCA AGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTACCCCGGGAACGGCGA CACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTATCACC GCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAACTGAGTTCCC TGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGG GCGGAGCCTTCCCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGT GACCGTGTCTAGC
서열번호 3166	중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQ GLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LG
서열번호 3167	DNA 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCC GGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAAGCTAGTGGCTACACCT TCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCA AGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTACCCCGGGAACGGCGA CACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTATCACC GCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAACTGAGTTCCC TGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGG GCGGAGCCTTCCCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGT GACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCC CTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCC TCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGT GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTC CCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGG TGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACAC TTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAA

[1265]

		GCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCC GCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCAC CGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGT GACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGT GCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGC CAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCG CGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAAC GGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCT AGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCC CGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAA ATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCT TCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCC AGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACT CAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAA GAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGAT GCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCC CTCTCCCTGGGA
서열번호 3168 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
서열번호 3169 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
서열번호 3170 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
서열번호 3171 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
서열번호 3172 (Chothia)	LCDR2	AAS
서열번호 3173 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
서열번호 3174	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPG KAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYF CQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
서열번호 3175	DNA VL	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTG TGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCAG TCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGA AGCCCGGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAA CGTGGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGT GGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGG ACTTCGCTACCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAG CACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
서열번호 3176	경쇄	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPG KAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYF CQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
서열번호 3177	DNA 경쇄	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTG TGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCAG TCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGA AGCCCGGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAA CGTGGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGT GGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGG ACTTCGCTACCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAG CACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGT

[1266]

		GGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAAC TTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAG GACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACC CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGC GAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGC TTCAACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum03		
서열번호 3159 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
서열번호 3178 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
서열번호 3161 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
서열번호 3162 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
서열번호 3179 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
서열번호 3161 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
서열번호 3180	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPG QGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSS
서열번호 3181	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCC GGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTATACTT TCACTTCTTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCA AGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCGGTCAAGGCGA CACTTCCTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATGACC GCCGATAAGTCTACTTCTACCGTCTATATGGAACTGAGTTCCC TGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGG GCGGAGCCTTCCCAATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCCTGG TCACCGTGTCTAGC
서열번호 3182	중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPG QGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLG
서열번호 3183	DNA 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCC GGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTATACTT TCACTTCTTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCA AGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCGGTCAAGGCGA CACTTCCTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATGACC GCCGATAAGTCTACTTCTACCGTCTATATGGAACTGAGTTCCC TGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGG GCGGAGCCTTCCCAATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCCTGG TCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCC

[1267]

		CCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCC CTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCG TGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTT CCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCG GTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACA CTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACA AGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCC CGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCA CCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAG TGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGG TGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACG CCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACC GCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAA CGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCC TAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCC CCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGA AATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGC TTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCC AGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACT CAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAA GAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGAT GCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCC CTCTCCCTGGGA
서열번호 3168 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
서열번호 3169 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
서열번호 3170 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
서열번호 3171 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
서열번호 3172 (Chothia)	LCDR2	AAS
서열번호 3173 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
서열번호 3184	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKP GQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVY YCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
서열번호 3185	DNA VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCC TGGGCGAGCGGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGAATCAG TCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGA AGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAA CGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAG TGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAG GACGTGGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTA GCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
서열번호 3186	경쇄	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKP GQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVY YCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
서열번호 3187	DNA 경쇄	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCC TGGGCGAGCGGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGAATCAG

[1268]

		TCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGA AGCCCGGTCAACCCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAA CGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAG TGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAG GACGTGGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTA GCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGG TGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCA GCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAA CTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCA GGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGAC CCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTG CGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAG CTTCAACAGGGGCGAGTGC

[1269]

[1270] *다른 예시적인 TIM-3 억제제*

[1271] 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 TSR-022(AnaptysBio/Tesaro)이다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 TSR-022의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄

또는 경쇄 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는, 예를 들어 표 21에 개시된 바와 같은 APE5137 또는 APE5121의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다. APE5137, APE5121, 및 다른 항-TIM-3 항체는 WO 2016/161270에 개시되어 있으며, 이 문헌은 전체가 참조로 포함된다.

[1272] 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 항체 클론 F38-2E2이다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 F38-2E2의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1273] 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 LY3321367(Eli Lilly)이다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 LY3321367의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 서열 및/또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1274] 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 Sym023(Symphogen)이다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 Sym023의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 서열 및/또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1275] 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 BGB-A425(Beigene)이다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 BGB-A425의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 서열 및/또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1276] 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 INCAGN-2390(Agenus/Incyte)이다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 INCAGN-2390의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1277] 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 BMS-986258(BMS/Five Prime)이다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 BMS-986258의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 서열 및/또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1278] 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 또는 억제제 분자는 RO-7121661(Roche)이다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 RO-7121661의 TIM-3 결합 아암의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 서열 및/또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1279] 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 또는 억제제 분자는 LY-3415244(Eli Lilly)이다. 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체 분자는 LY-3415244의 TIM-3 결합 아암의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 서열 및/또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1280] 추가로 알려진 항-TIM-3 항체는 예를 들어 WO 2016/111947, WO 2016/071448, WO 2016/144803, US 8,552,156, US 8,841,418, 및 US 9,163,087에 기재된 것들을 포함하며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다.

[1281] 일 구현예에서, 항-TIM-3 항체는 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 중 하나와 결합하기 위해 경쟁하고/하거나 TIM-3 상의 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

표 21

다른 예시적인 항-TIM-3 항체 분자의 아미노산 서열

[1282]

APE5137		
서열번호 3188	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLD WVSTISGGGTYTYYQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCASMDYWGQGTTVTVSSA
서열번호 3189	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRRYLNWYHQKPGKAPKLLI YGASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQSHSAPLT FGGGTKVEIKR
APE5121		
서열번호 3190	VH	EVQVLESGGGLVQPGGSLRLYCVASGFTFSGSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKKYYVGPADYWGQGTLVTVSSG
서열번호 3191	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQHKPG QPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QYYSSPLTFGGGTKIEVK

[1283] ***사이토카인***

[1284] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 하나 이상의 사이토카인(인터페론, IL-2, IL-15, IL-7, 또는 IL21을 포함하나 이에 한정되지 않음)과 조합하여 사용된다. 특정 구현예에서, ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 IL-15/IL-15Ra 복합체와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, IL-15/IL-15Ra 복합체는 NIZ985(Novartis), ATL-803(Altor), 또는 CYP0150(Cytune)으로부터 선택된다.

[1285] *예시적인 IL-15/IL-15Ra 복합체*

[1286] 일 구현예에서, 사이토카인은 IL-15 수용체 알파(IL-15Ra)의 가용성 형태와 복합체화된 IL-15이다. IL-15/IL-15Ra 복합체는 IL-15Ra의 가용성 형태에 공유 결합되거나 비공유 결합된 IL-15를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 인간 IL-15는 IL-15Ra의 가용성 형태에 비공유 결합된다. 특정 구현예에서, 전체가 참조로 포함되는 WO 2014/066527에 기재된 바와 같이, 제형의 인간 IL-15는 표 22의 서열번호 3192의 아미노산 서열 또는 서열번호 3192과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 인간 IL-15Ra의 가용성 형태는 표 22의 서열번호 3193의 아미노산 서열 또는 서열번호 3193과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 본원에 기재된 분자는 WO 2007084342에 기재된 벡터, 숙주 세포, 및 방법에 의해 제조될 수 있으며, 이 문헌은 전체가 참조로 포함된다.

표 22

예시적인 IL-15/IL-15Ra 복합체의 예시적인 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

[1287]

NIZ985		
서열번호 3192	인간 IL-15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL LELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
서열번호 3193	인간 가용성 IL-15Ra	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQP ESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEI SSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQG

[1288] *다른 예시적인 IL-15/IL-15Ra 복합체*

[1289] 일 구현예에서, IL-15/IL-15Ra 복합체는 IL-15/IL-15Ra Fc 융합 단백질(IL-15N72D:IL-15RaSu/Fc 가용성 복합체)인 ALT-803이다. ALT-803은 WO 2008/143794에 기재되어 있으며, 이 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 일 구현예에서, IL-15/IL-15Ra Fc 융합 단백질은 표 23에 개시된 바와 같은 서열을 포함한다.

[1290] 일 구현예에서, IL-15/IL-15Ra 복합체는 IL-15Ra의 스시(sushi) 도메인에 융합된 IL-15(CYP0150, Cytune)를 포함한다. IL-15Ra의 스시 도메인은 IL-15Ra의 신호 펩티드 다음의 첫 번째 시스테인 잔기에서 시작하여 상기 신호 펩티드 다음의 네 번째 시스테인 잔기에서 종결되는 도메인을 지칭한다. IL-15Ra의 스시 도메인에 융합된 IL-15의 복합체는 WO 2007/04606 및 WO 2012/175222에 기재되어 있으며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 일 구현예에서, IL-15/IL-15Ra 스시 도메인 융합체는 표 23에 개시된 바와 같은 서열을 포함한다.

표 23

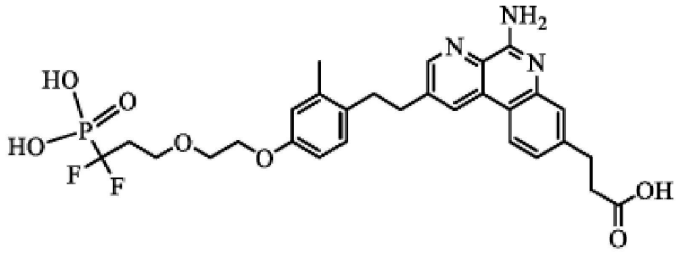
다른 예시적인 IL-15/IL-15Ra 복합체의 예시적인 아미노산 서열

ALT-803		
서열번호 3194	IL-15N72D	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANDSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
서열번호 3195	IL-15RaSu/ Fc	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTE CVLNKATNVAHWTTPSLKCIREPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
IL-15 / IL-15Ra 스시 도메인 융합체 (CYP0150)		
서열번호 3196	인간 IL-15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEXKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS 여기서, X 는 E 또는 K 임
서열번호 3197	인간 IL-15Ra 스시 및 힌지 도메인	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTE CVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPP

[1291]

[1292] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 톨유사 수용체(TLR, 예를 들어 TLR7, TLR8, TLR9)의 하나 이상의 작용제와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 TLR7 작용제 또는 TLR7 작용제 접합체와 조합하여 사용될 수 있다.

[1293] 일부 구현예에서, TLR7 작용제는 국제 출원 공보 WO2011/049677호에 개시된 화합물을 포함하며, 이 문헌은 전체가 본원에 참조로 포함된다. 일부 구현예에서, TLR7 작용제는 3-(5-아미노-2-(4-(2-(3,3-디플루오로-3-포스포노프로폭시)에톡시)-2-메틸페네틸)벤조[f][1,7]나프티리딘-8-일)프로판산을 포함한다. 일부 구현예에서, TLR7 작용제는 하기 화학식의 화합물을 포함한다.



[1294]

[1295] 다른 구현예에서, 본 발명의 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 암 치료를 위해 하나 이상의 혈관신생 억제제, 예를 들어 베바시주맙(Avastin®), 엑시티닙(Inlyta®); 브리바닙 알라니네이트(BMS-582664, (*S*)-((*R*)-1-(4-(4-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-5-일옥시)-5-메틸피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-6-일옥시)프로판-2-일)2-아미노프로파노에이트); 소라페닙(Nexavar®); 파조파닙(Votrient®); 수니티닙 말레이트(Sutent®); 세디라닙(AZD2171, CAS 288383-20-1); 바가테프(BIBF1120, CAS 928326-83-4); 포레티닙(GSK1363089); 텔라티닙(BAY57-9352, CAS 332012-40-5); 아파티닙(YN968D1, CAS 811803-05-1); 이마티닙(Gleevec®); 포나티닙(AP24534, CAS 943319-70-8); 티보자닙(AV951, CAS 475108-18-0); 레고라페닙(BAY73-4506, CAS 755037-03-7); 바탈라닙 디하이드로클로라이드(PTK787, CAS 212141-51-0); 브리바닙(BMS-540215, CAS 649735-46-6); 반데타닙(Caprelsa® 또는 AZD6474); 모테사닙 디포스페이트(AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-디하이드로-3,3-디메틸-1H-인돌-6-일)-2-[(4-피리디닐메틸)아미노]-3-피리딘카복사미드, PCT 공보 WO 02/066470호에 기재되어 있음); 도비티닙 디락트산(TKI258, CAS 852433-84-2); 린파닙(ABT869, CAS 796967-16-3); 카보잔티닙(XL184, CAS 849217-68-1); 레스타우르티닙(CAS 111358-88-4); N-[5-[[[5-(1,1-디메틸에틸)-2-옥사졸릴]메틸]티오]-2-티아졸릴]-4-피페리딘카복사미드(BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R,4R)-4-아미노-1-((4-((3-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)메틸)피페리딘-3-올(BMS690514); *N*-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-메톡시-7-[[(3aα,5β,6aα)-옥타하이드로-2-메틸시클로펜타[*c*]피롤-5-일]메톡시]-4-퀴나졸린아민(XL647, CAS 781613-23-8); 4-메틸-3-[[1-메틸-

6-(3-피리디닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-일]아미노]-*N*-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-벤즈아미드(BHG712, CAS 940310-85-0); 또는 애플리버셉트(Eylea®)와 조합하여 사용된다.

[1296] 다른 구현예에서, 본 발명의 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 암 치료를 위해 하나 이상의 열충격단백질 억제제, 예를 들어 타네스피마이신(17-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신, KOS-953 및 17-AAG로도 알려져 있고, SIGMA에서 입수 가능하며, 미국 특허 4,261,989호에 기재되어 있음); 레타스피마이신(IPI504), 가네테스피브(STA-9090); [6-클로로-9-(4-메톡시-3,5-디메틸피리딘-2-일메틸)-9H-퓨린-2-일]아민(BIIB021 또는 CNF2024, CAS 848695-25-0); *트랜스*-4-[[2-(아미노카보닐)-5-[4,5,6,7-테트라하이드로-6,6-디메틸-4-옥소-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-인다졸-1-일]페닐]아미노]시클로헥실 글리신 에스테르(SNX5422 또는 PF04929113, CAS 908115-27-5); 5-[2,4-디하이드록시-5-(1-메틸에틸)페닐]-*N*-에틸-4-[4-(4-모르폴리닐메틸)페닐]-3-이속사졸카복사미드(AUY922, CAS 747412-49-3); 또는 17-디메틸아미노에틸아미노-17-데메톡시겔다나마이신(17-DMAG)과 조합하여 사용된다.

[1297] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 하나 이상의 HDAC 억제제 또는 다른 후성적 조절제와 조합하여 사용된다. 예시적인 HDAC 억제제는 보니노스타트(Zolinza®); 로미뎁신(Istodax®); 트리코스타틴 A(TSA); 옥삼플라틴; 보리노스타트(Zolinza®, 수베로일아닐리드 하이드록삼산); 피록사미드(시베로일-3-아미노피리딘아미드 하이드록삼산); 트라폭신 A(RF-1023A); 트라폭신 B(RF-10238); 시클로[(α*S*,2*S*)-α-아미노-η-옥소-2-옥시란옥타노일-*O*-메틸-D-티로실-L-이소류실-L-프롤릴](Cyl-1); 시클로[(α*S*,2*S*)-α-아미노-η-옥소-2-옥시란옥타노일-*O*-메틸-D-티로실-L-이소류실-(2*S*)-2-피페리딘카보닐](Cyl-2); 사이클릭[L-알라닐-D-알라닐-(2S)-η-옥소-L-α-아미노옥시란옥타노일-D-프롤릴](HC-톡신); 시클로[(α*S*,2*S*)-α-아미노-η-옥소-2-옥시란옥타노일-D-페닐알라닐-L-류실-(2*S*)-2-피페리딘카보닐](WF-3161); 클라미도신((S)-사이클릭(2-메틸알라닐-L-페닐알라닐-D-프롤릴-η-옥소-L-α-아미노옥시란옥타노일); 아피디신(시클로(8-옥소-L-2-아미노데카노일-1-메톡시-L-트립토필-L-이소류실-D-2-피페리딘카보닐); 로미뎁신(Istodax®, FR-901228); 4-페닐부티레이트; 스피루코스타틴 A; 밀프로인(발프로산); 엔티노스타트(MS-275, N-(2-아미노페닐)-4-[N-(피리딘-3-일-메톡시카보닐)-아미노-메틸]-벤즈아미드); 데푸데신(4,5:8,9-디안하이드로-1,2,6,7,11-펜타데옥시-D-트레오-D-요오도-운데카-1,6-디에니톨); 4-(아세틸아미노)-N-(2-아미노페닐)-벤즈아미드(CI-994로도 알려짐); N1-(2-아미노페닐)-N8-페닐-옥탄디아미드(BML-210으로도 알려짐); 4-(디메틸아미노)-N-(7-(하이드록시아미노)-7-옥소헵틸)벤즈아미드(M344로도 알려짐); (E)-3-(4-(((2-(1H-인돌-3-일)에틸)(2-하이드록시에틸)아미노)-메틸)페닐)-N-하이드록시아크릴아미드; 파노비노스타트(Farydak®); 모세티노스타트, 및 벨리노스타트(PXD101, Beleodaq®, 또는 (2*E*)-*N*-하이드록시-3-[3-(페닐설파모일)페닐]프로프-2-엔아미드로도 알려짐), 또는 키다미드(CS055 또는 HBI-8000, (E)-N-(2-아미노-5-플루오로페닐)-4-((3-(피리딘-3-일)아크릴아미도)메틸)벤즈아미드로도 알려짐)를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 다른 후성적 조절제는 EZH2(zeste homolog 2의 인핸서), EED(embryonic ectoderm development), 또는 LSD1(라이신-특이적 히스톤 데메틸라제 1A 또는 KDM1A)의 억제제들을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1298] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 암 치료를 위해 하나 이상의 인돌아민-피롤 2,3-디옥시게나제(IDO) 억제제, 예를 들어 인독시모드(NLG-8189로도 알려짐), α-시클로헥실-5H-이미다조[5,1-a]이소인돌-5-에탄올(NLG919로도 알려짐), 또는 (4E)-4-[(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-니트로소메틸리덴]-1,2,5-옥사디아졸-3-아민(INCB024360으로도 알려짐)과 조합하여 사용된다.

[1299] ***키메라 항원 수용체***

[1300] 본 발명은 입양 면역치료 방법 및 시약, 예컨대 본원에 기재된 바와 같은 키메라 항원 수용체(CAR) 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포, 또는 키메라 TCR-형질도입 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포와 조합하여 사용하기 위한 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체를 제공한다.

[1301] ***에스트로겐 수용체 길항제***

[1302] 일부 구현예에서, 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 에스트로겐 수용체(ER) 길항제가 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, 에스트로겐 수용체 길항제는 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD)이다. SERD는 수용체에 결합하여 예를 들어, 수용체의 분해 또는 하향조절을 일으키는 에스트로겐 수용체 길항제이다(Boer K. et al., (2017) Therapeutic Advances in Medical Oncology 9(7): 465-479). ER은 예를 들어 인간 생식계의 성

장, 발달, 및 생리에 중요한 호르몬 활성화 전사 인자이다. ER은 예를 들어 호르몬 에스트로겐(17베타 에스트라디올)에 의해 활성화된다. ER 발현 및 신호전달은 암(예를 들어, 유방암), 예를 들어 ER 양성(ER+) 유방암과 관련이 있다. 일부 구현예에서, SERD는 LSZ102, 풀베스트란트, 브릴라네스트란트, 또는 엘라세스트란트로부터 선택된다.

[1303] *예시적인 에스트로겐 수용체 길항제*

[1304] 일부 구현예에서, SERD는 국제 출원 공보 WO 2014/130310호에 개시된 화합물을 포함하며, 이 문헌은 전체가 본원에 참조로 포함된다. 일부 구현예에서, SERD는 LSZ102를 포함한다. LSZ102의 화학명은 다음과 같다: (E)-3-(4-((2-(2-(1,1-디플루오로에틸)-4-플루오로페닐)-6-하이드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산.

[1305] *다른 예시적인 에스트로겐 수용체 길항제*

[1306] 일부 구현예에서, SERD는 풀베스트란트(CAS 등록 번호: 129453-61-8), 또는 국제 출원 공보 WO 2001/051056호에 개시된 화합물을 포함하며, 이 문헌은 전체가 본원에 참조로 포함된다. 풀베스트란트는 ICI 182780, ZM 182780, FASLODEX®, 또는 (7α,17β)-7-{9-[(4,4,5,5,5-펜타플루오로펜틸)설피닐]노닐}에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17-디올로도 알려져 있다. 풀베스트란트는 IC50이 0.29 nM인 고친화성 에스트로겐 수용체 길항제이다.

[1307] 일부 구현예에서, SERD는 엘라세스트란트(CAS 등록 번호: 722533-56-4), 또는 미국 특허 7,612,114호에 개시된 화합물을 포함하며, 이 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 엘라세스트란트는 RAD1901, ER-306323, 또는 (6R)-6-{2-[에틸({4-[2-(에틸아미노)에틸]페닐}메틸)아미노]-4-메톡시페닐}-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-올로도 알려져 있다. 엘라세스트란트는 경구 생체이용 가능한 비스테로이드성 복합 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM) 및 SERD이다. 엘라세스트란트는 또한 예를 들어 문헌[Garner F et al., (2015) Anticancer Drugs 26(9):948-56]에 개시되어 있다.

[1308] 일부 구현예에서, SERD는 브릴라네스트란트(CAS 등록 번호: 1365888-06-7), 또는 국제 출원 공보 WO 2015/136017호에 개시된 화합물이며, 이 문헌은 전체가 참조로 포함된다. 브릴라네스트란트는 GDC-0810, ARN810, RG-6046, RO-7056118, 또는 (2E)-3-{4-[(1E)-2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-1-(1H-인다졸-5-일)부트-1-엔-1-일]페닐}프로프-2-엔산으로도 알려져 있다. 브릴라네스트란트는 IC50이 0.7 nM인 차세대, 경구 생체이용 가능한 선택적 SERD이다. 브릴라네스트란트는 또한 예를 들어 문헌[Lai A. et al. (2015) Journal of Medicinal Chemistry 58 (12): 4888-4904]에 개시되어 있다.

[1309] 일부 구현예에서, SERD는 예를 들어 문헌[McDonell et al. (2015) Journal of Medicinal Chemistry 58(12) 4883-4887]에 개시된 바와 같은 RU 58668, GW7604, AZD9496, 바제독시펜, 피펜독시펜, 아족시펜, OP-1074, 또는 아콜비펜으로로부터 선택된다. 다른 예시적인 에스트로겐 수용체 길항제는 예를 들어 WO 2011/156518, WO 2011/159769, WO 2012/037410, WO 2012/037411, 및 US 2012/0071535에 개시되어 있으며, 이들은 모두 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[1310] ***CDK4/6 억제제***

[1311] 일부 구현예에서, 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 사이클린 의존성 키나제 4 또는 6(CDK4/6)의 억제제가 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, CDK4/6 억제제는 리보시클립, 아베마시클립(Eli Lilly), 또는 팔보시클립으로부터 선택된다.

[1312] *예시적인 CDK4/6 억제제*

[1313] 일부 구현예에서, CDK4/6 억제제는 리보시클립(CAS 등록 번호: 1211441-98-3), 또는 미국 특허 8,415,355호 및 8,685,980호에 개시된 화합물을 포함하며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다.

[1314] 일부 구현예에서, CDK4/6 억제제는 국제 출원 공보 WO 2010/020675호 및 미국 특허 8,415,355호 및 8,685,980호에 개시된 화합물을 포함하며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다.

[1315] 일부 구현예에서, CDK4/6 억제제는 리보시클립(CAS 등록 번호: 1211441-98-3)을 포함한다. 리보시클립은 LEE011, KISQALI®, 또는 7-시클로펜틸-N,N-디메틸-2-((5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카복사미드로도 알려져 있다.

[1316] *다른 예시적인 CDK4/6 억제제*

[1317] 일부 구현예에서, CDK4/6 억제제는 아베마시클립(CAS 등록 번호: 1231929-97-7)을 포함한다. 아베마시클립은 LY835219 또는 N-[5-[(4-에틸-1-피페라지닐)메틸]-2-피리디닐]-5-플루오로-4-[4-플루오로-2-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-2-피리미딘아민으로도 알려져 있다. 아베마시클립은 CDK4 및 CDK6에 대해 선택적인 CDK 억제제이며, 예를 들어 문헌[Torres-Guzman R *et al.* (2017) *Oncotarget* 10.18632/oncotarget.17778]에 개시되어 있다.

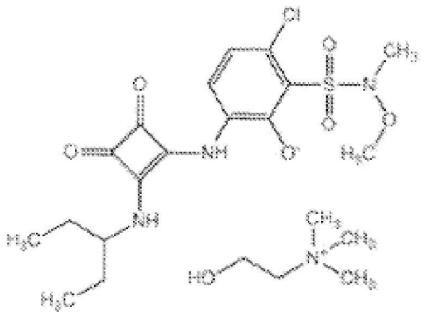
[1318] 일부 구현예에서, CDK4/6 억제제는 팔보시클립(CAS 등록 번호: 571190-30-2)을 포함한다. 팔보시클립은 PD-0332991, IBRANCE®, 또는 6-아세틸-8-시클로펜틸-5-메틸-2-{[5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐]아미노}피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온으로도 알려져 있다. 팔보시클립은 11 nM의 IC50으로 CDK4를 억제하고, 16 nM의 IC50으로 CDK6을 억제하며, 예를 들어 문헌[Finn *et al.* (2009) *Breast Cancer Research* 11(5):R77]에 개시되어 있다.

[1319] ***CXCR2 억제제***

[1320] 일부 구현예에서, 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 케모카인(C-X-C 모티프) 수용체 2(CXCR2)의 억제제가 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, CXCR2 억제제는 6-클로로-3-((3,4-디옥소-2-펜탄-3-일아미노)시클로부트-1-엔-1-일)아미노)-2-하이드록시-N-메톡시-N-메틸벤젠설폰아미드, 다니릭신, 레파릭신, 또는 나바릭신으로부터 선택된다.

[1321] *예시적인 CXCR2 억제제*

[1322] 일부 구현예에서, CXCR2 억제제는 미국 특허 7989497호, 8288588호, 8329754호, 8722925호, 9115087호, 미국 출원 공보 US 2010/0152205호, US 2011/0251205호 및 US 2011/0251206호, 및 국제 출원 공보 WO 2008/061740호, WO 2008/061741호, WO 2008/062026호, WO 2009/106539호, WO2010/063802호, WO 2012/062713호, WO 2013/168108호, WO 2010/015613호 및 WO 2013/030803호에 개시된 화합물을 포함한다. 일부 구현예에서, CXCR2 억제제는 6-클로로-3-((3,4-디옥소-2-(펜탄-3-일아미노)시클로부트-1-엔-1-일)아미노)-2-하이드록시-N-메톡시-N-메틸벤젠설폰아미드 또는 이의 콜린염을 포함한다. 일부 구현예에서, CXCR2 억제제는 6-클로로-3-((3,4-디옥소-2-(펜탄-3-일아미노)시클로부트-1-엔-1-일)아미노)-2-하이드록시-N-메톡시-N-메틸벤젠설폰아미드 콜린염을 포함한다. 일부 구현예에서, CXCR2 억제제는 2-하이드록시-N,N,N-트리메틸에탄-1-아미늄 3-클로로-6-({3,4-디옥소-2-[(펜탄-3-일)아미노]시클로부트-1-엔-1-일}아미노)-2-(N-메톡시-N-메틸설파모일)페놀레이트(즉, 6-클로로-3-((3,4-디옥소-2-(펜탄-3-일아미노)시클로부트-1-엔-1-일)아미노)-2-하이드록시-N-메톡시-N-메틸벤젠설폰아미드 콜린염)이고, 하기 화학 구조를 갖는다.



[1323]

[1324] *다른 예시적인 CXCR2 억제제*

[1325] 일부 구현예에서, CXCR2 억제제는 다니릭신(CAS 등록 번호: 954126-98-8)을 포함한다. 다니릭신은 GSK1325756 또는 1-(4-클로로-2-하이드록시-3-피페리딘-3-일설포닐페닐)-3-(3-플루오로-2-메틸페닐)우레아로도 알려져 있다. 다니릭신은 예를 들어 문헌[Miller *et al. Eur J Drug Metab Pharmacokinet* (2014) 39:173-181; 및 Miller *et al. BMC Pharmacology and Toxicology* (2015), 16:18]에 개시되어 있다.

[1326] 일부 구현예에서, CXCR2 억제제는 레파릭신(CAS 등록 번호: 266359-83-5)을 포함한다. 레파릭신은 레퍼탁신 또는 (2R)-2-[4-(2-메틸프로필)페닐]-N-메틸설포닐프로판아미드로도 알려져 있다. 레파릭신은 CXCR1/2의 비경쟁적 알로스테릭 억제제이다. 레파릭신은 예를 들어 문헌[Zarbock *et al. Br J Pharmacol.* 2008; 155(3):357-64]에 개시되어 있다.

[1327] 일부 구현예에서, CXCR2 억제제는 나바릭신을 포함한다. 나바릭신은 MK-7123, SCH 527123, PS291822, 또는 2-하이드록시-N,N-디메틸-3-[[2-[[(1R)-1-(5-메틸푸란-2-일)프로필]아미노]-3,4-디옥소시클로부텐-1-일]아미노]벤즈아미드로도 알려져 있다. 나바릭신은 예를 들어 문헌[Ning *et al. Mol Cancer Ther.* 2012; 11(6):1353-64]에 개시되어 있다.

[1328] ***CSF-1/1R 결합제***

[1329] 일부 구현예에서, 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 CSF-1/1R 결합제가 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, CSF-1/1R 결합제는 대식세포 콜로니-자극 인자(M-CSF)의 억제제, 예를 들어 M-CSF에 대한 단일클론 항체 또는 Fab(예를 들어, MCS110), CSF-1R 티로신 키나제 억제제(예를 들어, 4-((2-(((1R,2R)-2-하이드록시시클로헥실)아미노)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-N-메틸피콜린아미드 또는 BLZ945), 수용체 티로신 키나제 억제제(RTK)(예를 들어, 펙시다티닙), 또는 CSF-1R을 표적화하는 항체(예를 들어, 에막투주맙 또는 FPA008)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, CSF-1/1R 억제제는 BLZ945이다. 일부 구현예에서, CSF-1/1R 결합제는 MCS110이다. 다른 구현예에서, CSF-1/1R 결합제는 펙시다티닙이다.

[1330] *예시적인 CSF-1 결합제*

[1331] 일부 구현예에서, CSF-1/1R 결합제는 대식세포 콜로니-자극 인자(M-CSF)의 억제제를 포함한다. M-CSF는 때로는 CSF-1로도 알려져 있다. 특정 구현예에서, CSF-1/1R 결합제는 CSF-1에 대한 항체(예를 들어, MCS110)이다. 다른 구현예에서, CSF-1/1R 결합제는 CSF-1R의 억제제(예를 들어, BLZ945)이다.

[1332] 일부 구현예에서, CSF-1/1R 결합제는 M-CSF에 대한 단일클론 항체 또는 Fab(예를 들어, MCS110/H-RX1), 또는 H-RX1 또는 5H4(예를 들어, M-CSF에 대한 항체 분자 또는 Fab 단편)를 포함하여, 국제 출원 공보 WO 2004/045532호 및 WO 2005/068503호, 및 US9079956에 개시된 CSF-1에 대한 결합제를 포함하며, 이들 출원 및 특허는 전체가 참조로 포함된다.

표 24

예시적인 항-M-CSF 항체 분자(MCS110)의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

[1333]

(H-RX1) HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSDYSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMG YISYSGSTSYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLQLNSVTAADTAVYYCASFDYA HAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 271)
(H-RX1) LC	DIVLTQSPAFLSVTPGEKVTFTCQASQSIGTSIHWYQQKTDQAPKLLIKYAS ESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSVEAEDAADYYCQQINSWPTTFGGGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (서열번호 272)
중쇄 CDR1 (Kabat)	SDYAWN (서열번호 273)
중쇄 CDR2 (Kabat)	YISYSGSTSYNPSLKS (서열번호 274)
중쇄 CDR3 (Kabat)	FDYAHAMDY (서열번호 275)
경쇄 CDR1 (Kabat)	QASQSIGTSIH (서열번호 276)
경쇄 CDR2 (Kabat)	YASESIS (서열번호 277)
경쇄 CDR3 (Kabat)	QQINSWPTT (서열번호 278)

[1334] 다른 구현예에서, CSF-1/1R 결합제는 CSF-1R 티로신 키나제 억제제, 4-((2-(((1R,2R)-2-하이드록시시클로헥실)아미노)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-N-메틸 피콜린아미드(BLZ945), 또는 국제 출원 공보 WO 2007/121484호, 및 미국 특허 7,553,854호, 8,173,689호, 및 8,710,048호에 개시된 화합물을 포함하며, 이들 문헌은 전체가 참조로

포함된다.

[1335] *다른 예시적인 CSF-1/1R 길합제*

[1336] 일부 구현예에서, CSF-1/1R 길합제는 펙시다티닙(CAS 등록 번호 1029044-16-3)을 포함한다. 펙시다티닙은 PLX3397 또는 5-((5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸)-N-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)피리딘-2-아민으로도 알려져 있다. 펙시다티닙은 KIT, CSF1R, 및 FLT3의 소분자 수용체 티로신 키나제(RTK) 억제제이다. FLT3, CSF1R, 및 FLT3은 많은 암세포 유형에서 과발현되거나 돌연변이되며, 종양세포의 증식 및 전이에 중요한 역할을 한다. PLX3397은 줄기세포 인자 수용체(KIT), 콜로니-자극 인자-1 수용체(CSF1R), 및 FMS-유사 티로신 키나제 3(FLT3)에 결합하여 인산화를 억제할 수 있고, 이는 종양세포 증식의 억제 및 골용해성의 전이성 질환에 관여하는 대식세포, 파골세포, 및 비만세포의 하향조절을 일으킬 수 있다.

[1337] 일부 구현예에서, CSF-1/1R 길합제는 에막투주맙이다. 에막투주맙은 RG7155 또는 RO5509554로도 알려져 있다. 에막투주맙은 CSF1R을 표적화하는 인간화 IgG1 mAb이다. 일부 구현예에서, CSF-1/1R 길합제는 FPA008이다. FPA008은 CSF1R을 억제하는 인간화 mAb이다.

[1338] ***A2aR 길합제***

[1339] 일부 구현예에서, 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 아데노신 A2a 수용체(A2aR) 길합제(예를 들어, A2aR 경로의 억제제, 예를 들어 아데노신 억제제, 예를 들어 A2aR 또는 CD-73의 억제제)가 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, A2aR 길합제는 PBF509(NIR178)(Palobiofarma/Novartis), CPI444/V81444(Corvus/Genentech), AZD4635/HTL-1071(AstraZeneca/Heptares), 비파데난트(Redox/Juno), GBV-2034(Globavir), AB928(Arcus Biosciences), 테오필린, 이스트라데필린(Kyowa Hakko Kogyo), 토자데난트/SYN-115(Acorda), KW-6356(Kyowa Hakko Kogyo), ST-4206(Leadiant Biosciences), 및 프렐라데난트/SCH 420814(Merck/Schering)로부터 선택된다.

[1340] *예시적인 A2aR 길합제*

[1341] 일부 구현예에서, A2aR 길합제는 PBF509(NIR178), 또는 미국 특허 8,796,284호 또는 국제 출원 공보 WO 2017/025918호에 개시된 화합물을 포함하며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다. PBF509(NIR178)는 NIR178로도 알려져 있다.

[1342] *다른 예시적인 A2aR 길합제*

[1343] 특정 구현예에서, A2aR 길합제는 CPI444/V81444를 포함한다. CPI-444 및 다른 A2aR 길합제는 국제 출원 공보 WO 2009/156737호에 개시되어 있으며, 이 문헌은 전체가 본원에 참조로 포함된다. 특정 구현예에서, A2aR 길합제는 (S)-7-(5-메틸푸란-2-일)-3-((6-(((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)메틸)피리딘-2-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민이다. 특정 구현예에서, A2aR 길합제는 (R)-7-(5-메틸푸란-2-일)-3-((6-(((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)메틸)피리딘-2-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민, 또는 이의 라세미체이다. 특정 구현예에서, A2aR 길합제는 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-((6-(((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)메틸)피리딘-2-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민이다.

[1344] 특정 구현예에서, A2aR 길합제는 AZD4635/HTL-1071이다. A2aR 길합제는 국제 출원 공보 WO 2011/095625호에 개시되어 있으며, 이 문헌은 전체가 본원에 참조로 포함된다. 특정 구현예에서, A2aR 길합제는 6-(2-클로로-6-메틸피리딘-4-일)-5-(4-플루오로페닐)-1,2,4-트리아진-3-아민이다.

[1345] 특정 구현예에서, A2aR 길합제는 ST-4206(Leadiant Biosciences)이다. 특정 구현예에서, A2aR 길합제는 미국 특허 9,133,197호에 기재된 A2aR 길합제이며, 이 문헌은 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[1346] 특정 구현예에서, A2aR 길합제는 미국 특허 8,114,845호 및 9,029,393호, 미국 출원 공보 2017/0015758호 및 2016/0129108호에 기재된 A2aR 길합제이며, 이들 문헌은 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[1347] 일부 구현예에서, A2aR 길합제는 이스트라데필린(CAS 등록 번호: 155270-99-8)이다. 이스트라데필린은 KW-6002 또는 8-[(E)-2-(3,4-디메톡시페닐)비닐]-1,3-디에틸-7-메틸-3,7-디하이드로-1H-퓨린-2,6-디온으로도 알려져 있다. 이스트라데필린은 예를 들어 문헌[LeWitt *et al.* (2008) *Annals of Neurology* 63 (3): 295-302)]에 개시되어 있다.

[1348] 일부 구현예에서, A2aR 길합제는 토자데난트(Biotie)이다. 토자데난트는 SYN115 또는 4-하이드록시-N-(4-메톡시

-7-모르폴린-4-일-1,3-벤조티아졸-2-일)-4-메틸피페리딘-1-카복사미드로도 알려져 있다. 토자데난트는 A2a 수용체에서 내인성 아데노신의 효과를 차단하여, D2 수용체에서 도파민의 효과가 강화되고 mGluR5 수용체에서 글루타메이트의 효과가 억제된다. 일부 구현예에서, A2aR 길항제는 프렐라데난트(CAS 등록 번호: 377727-87-2)이다. 프렐라데난트는 SCH 420814 또는 2-(2-푸라닐)-7-[2-[4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-1-피페라지닐]에틸]7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민으로도 알려져 있다. 프렐라데난트는 아데노신 A2A 수용체에서 강력하고 선택적인 길항제로 작용하는 약물로 개발되었다.

[1349] 일부 구현예에서, A2aR 길항제는 비파데난이다. 비파데난은 BIIB014, V2006, 또는 3-[(4-아미노-3-메틸페닐)메틸]-7-(푸란-2-일)트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민으로도 알려져 있다. 다른 예시적인 A2aR 길항제는 예를 들어 ATL-444, MSX-3, SCH-58261, SCH-412,348, SCH-442,416, VER-6623, VER-6947, VER-7835, CGS-15943, 및 ZM-241,385를 포함한다.

[1350] 일부 구현예에서, A2aR 길항제는 A2aR 경로 길항제(예를 들어, CD-73 억제제, 예를 들어 항-CD73 항체)이며, MEDI9447이다. MEDI9447은 CD73에 특이적인 단일클론 항체이다. CD73에 의한 아데노신의 세포외 생성의 표적화는 아데노신의 면역억제 효과를 감소시킬 수 있다. MEDI9447은 CD73 엑토뉴클레오티다제 활성의 억제, AMP-매개 림프구 억제 완화, 및 동계 종양 성장의 억제와 같은 다양한 활성을 갖는 것으로 보고되었다. MEDI9447은 종양 미세환경 내의 골수 및 림프 침윤 백혈구 집단 둘 다에서 변화를 유도할 수 있다. 이러한 변화는 예를 들어 CD8 이펙터 세포 및 활성화된 대식세포의 증가뿐만 아니라 골수-유래 억제 세포(MCSC) 및 조절 T 림프구의 비율 감소를 포함한다.

[1351] ***IDO 억제제***

[1352] 일부 구현예에서, 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 인돌아민 2,3-디옥시게나제(IDO) 및/또는 트립토판 2,3-디옥시게나제(TDO)의 억제제가 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, IDO 억제제는 (4E)-4-[(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-니트로소메틸리덴]-1,2,5-옥사디아졸-3-아민(에파카도스타트 또는 INCB24360으로도 알려짐), 인독시모드(1-메틸-D-트립토판), α-시클로헥실-5H-이미다조[5,1-a]이소인돌-5-에탄올(NLG919로도 알려짐), 인독시모드, 및 BMS-986205(이전 명칭 F001287)로부터 선택된다.

[1353] *예시적인 IDO 억제제*

[1354] 일부 구현예에서, IDO/TDO 억제제는 인독시모드(New Link Genetics)이다. 1-메틸-트립토판의 D 이성질체인 인독시모드는 종양이 면역-매개 파괴를 회피하는 기전을 손상시키는 경구 투여되는 소분자 인돌아민 2,3-디옥시게나제(IDO) 경로 억제제이다.

[1355] 일부 구현예에서, IDO/TDO 억제제는 NLG919(New Link Genetics)이다. NLG919는 무세포 분석에서 Ki/EC50이 7 nM/75 nM인 강력한 IDO(인돌아민-(2,3)-디옥시게나제) 경로 억제제이다.

[1356] 일부 구현예에서, IDO/TDO 억제제는 에파카도스타트(CAS 등록 번호: 1204669-58-8)이다. 에파카도스타트는 INCB24360 또는 INCB024360(Incyte)으로도 알려져 있다. 에파카도스타트는 IDO2 또는 트립토판 2,3-디옥시게나제(TDO)와 같은 다른 관련 효소에 비해 매우 선택적인 10 nM의 IC50을 갖는, 강력하고 선택적인 인돌아민 2,3-디옥시게나제(IDO1) 억제제이다.

[1357] 일부 구현예에서, IDO/TDO 억제제는 F001287(Flexus/BMS)이다. F001287은 인돌아민 2,3-디옥시게나제 1(IDO1)의 소분자 억제제이다.

[1358] ***STING 작용제***

[1359] 일부 구현예에서, 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 STING 작용제가 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, STING 작용제는 고리형 디뉴클레오티드, 예를 들어 퓨린 또는 피리미딘 핵염기(예를 들어, 아데노신, 구아닌, 우라실, 티민, 또는 시토신 핵염기)를 포함하는 고리형 디뉴클레오티드이다. 일부 구현예에서, 고리형 디뉴클레오티드의 핵염기는 동일한 핵염기 또는 상이한 핵염기를 포함한다.

[1360] 일부 구현예에서, STING 작용제는 아데노신 또는 구아노신 핵염기를 포함한다. 일부 구현예에서, STING 작용제는 하나의 아데노신 핵염기 및 하나의 구아노신 핵염기를 포함한다. 일부 구현예에서, STING 작용제는 2개의 아데노신 핵염기 또는 2개의 구아노신 핵염기를 포함한다.

[1361] 일부 구현예에서, STING 작용제는 예를 들어 변형된 핵염기, 변형된 리보스, 또는 변형된 포스페이트 연결을 포함하는 변형된 고리형 디뉴클레오티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 변형된 고리형 디뉴클레오티드는 변형된 포스페이트 연결, 예를 들어 티오포스페이트를 포함한다.

[1362] 일부 구현예에서, STING 작용제는 2',5' 또는 3',5' 포스페이트 연결을 갖는 고리형 디뉴클레오티드(예를 들어, 변형된 고리형 디뉴클레오티드)를 포함한다. 일부 구현예에서, STING 작용제는 포스페이트 연결 주위에 Rp 또는 Sp 입체화학을 갖는 고리형 디뉴클레오티드(예를 들어, 변형된 고리형 디뉴클레오티드)를 포함한다.

[1363] 일부 구현예에서, STING 작용제는 MK-1454(Merck)이다. MK-1454는 STING 경로를 활성화하는 고리형 디뉴클레오티드 인터페론 유전자 자극인자(STING) 작용제이다. 예시적인 STING 작용제는 예를 들어 PCT 공보 WO 2017/027645호에 개시되어 있다.

[1364] ***갈렉틴 억제제***

[1365] 일부 구현예에서, 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 갈렉틴, 예를 들어 갈렉틴-1 또는 갈렉틴-3 억제제가 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, 조합은 갈렉틴-1 억제제 및 갈렉틴-3 억제제를 포함한다. 일부 구현예에서, 조합은 갈렉틴-1 및 갈렉틴-3 둘 다를 표적화하는 이중특이적 억제제(예를 들어, 이중특이적 항체 분자)를 포함한다. 일부 구현예에서, 갈렉틴 억제제는 항-갈렉틴 항체 분자, GR-MD-02(Galectin Therapeutics), 갈렉틴-3C(Mandal Med), 안지넥스, 또는 OTX-008(OncoEthix, Merck)로부터 선택된다. 갈렉틴은 베타 갈락토시다제 당에 결합하는 단백질 계열이다.

[1366] 갈렉틴 계열의 단백질은 적어도 갈렉틴-1, 갈렉틴-2, 갈렉틴-3, 갈렉틴-4, 갈렉틴-7, 및 갈렉틴-8을 포함한다. 갈렉틴은 S형 렉틴이라고도 하며, 예를 들어 세포내 및 세포외 기능을 갖는 가용성 단백질이다.

[1367] 갈렉틴-1 및 갈렉틴-3은 다양한 종양 유형에서 고도로 발현된다. 갈렉틴-1 및 갈렉틴-3은 혈관신생을 촉진하고/하거나 골수세포를 친종양(pro-tumor) 표현형으로 재프로그래밍할 수 있다(예를 들어, 골수세포로부터 면역억제를 강화시킬 수 있다). 가용성 갈렉틴-3은 또한 침윤 T 세포에 결합하고/하거나 이를 불활성화시킬 수 있다.

[1368] *예시적인 갈렉틴 억제제*

[1369] 일부 구현예에서, 갈렉틴 억제제는 항체 분자이다. 일 구현예에서, 항체 분자는 단일특이적 항체 분자이고, 단일 에피토프에 결합한다. 예를 들어, 단일특이적 항체 분자는 복수의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 가지며, 이들 각각은 동일한 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 갈렉틴 억제제는 항-갈렉틴, 예를 들어 항-갈렉틴-1 또는 항-갈렉틴-3, 항체 분자이다. 일부 구현예에서, 갈렉틴 억제제는 항-갈렉틴-1 항체 분자이다. 일부 구현예에서, 갈렉틴 억제제는 항-갈렉틴-3 항체 분자이다.

[1370] 일 구현예에서, 항체 분자는 다중특이적 항체 분자로서, 예를 들어 복수의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하며, 복수의 면역글로불린 가변 도메인 서열 중 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖고, 복수의 면역글로불린 가변 도메인 서열 중 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는다. 일 구현예에서, 제1 에피토프와 제2 에피토프는 동일한 항원, 예를 들어 동일한 단백질(또는 다량체성 단백질의 서브유닛) 상에 있다. 일 구현예에서, 제1 에피토프와 제2 에피토프는 중첩된다. 일 구현예에서, 제1 에피토프와 제2 에피토프는 중첩되지 않는다. 일 구현예에서, 제1 에피토프와 제2 에피토프는 상이한 항원, 예를 들어 상이한 단백질(또는 다량체성 단백질의 상이한 서브유닛) 상에 있다. 일 구현예에서, 다중특이적 항체 분자는 제3, 제4, 또는 제5 면역글로불린 가변 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 다중특이적 항체 분자는 이중특이적 항체 분자, 삼중특이적 항체 분자, 또는 사중특이적 항체 분자이다.

[1371] 일 구현예에서, 갈렉틴 억제제는 다중특이적 항체 분자이다. 일 구현예에서, 다중특이적 항체 분자는 이중특이적 항체 분자이다. 이중특이적 항체는 2개 이하의 항원에 대해 특이성을 갖는다. 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열, 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열을 특징으로 한다. 일 구현예에서, 제1 에피토프와 제2 에피토프는 동일한 항원, 예를 들어 동일한 단백질(또는 다량체성 단백질의 서브유닛) 상에 있다. 일 구현예에서, 제1 에피토프와 제2 에피토프는 중첩된다. 일 구현예에서, 제1 에피토프와 제2 에피토프는 중첩되지 않는다. 일 구현예에서, 제1 에피토프와 제2 에피토프는 상이한 항원, 예를 들어 상이한 단백질(또는 다량체성 단백질의 상이한 서브유닛) 상에 있다. 일 구현예에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄 가변 도메인 서열과 경쇄 가변 도메인 서열, 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄 가변 도메인 서

열과 경쇄 가변 도메인 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체, 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체를 포함한다. 일 구현예에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체 또는 이의 단편, 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체 또는 이의 단편을 포함한다. 일 구현예에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 scFv 또는 이의 단편, 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 scFv 또는 이의 단편을 포함한다. 일 구현예에서, 갈렉틴 억제제는 이중특이적 항체 분자이다. 일 구현예에서, 제1 에피토프는 갈렉틴-1 상에 위치하고, 제2 에피토프는 갈렉틴-3 상에 위치한다.

[1372] 이중특이적 또는 이종이량체 항체 분자를 생성하기 위한 프로토콜은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 US5731168에 기재된 "노브 인 홀(knob in a hole)" 접근법; 예를 들어 WO 09/089004, WO 06/106905, 및 WO 2010/129304에 기재된 정전기적 스티어링 Fc 쌍형성; 예를 들어 WO 07/110205에 기재된 바와 같은 가닥 교환 조작 도메인(SEED) 이종이량체 형성; 예를 들어 WO 08/119353, WO 2011/131746, 및 WO 2013/060867에 기재된 바와 같은 Fab 아암 교환; 예를 들어 US4433059에 기재된 바와 같은, 아민 반응성 기 및 설프히드릴 반응성 기를 갖는 이종이관능성 시약을 사용하여 이중특이적 구조를 생성하는 항체 가교에 의한 이중 항체 접합체; 예를 들어 US 4444878에 기재된 바와 같은, 2개의 중쇄 사이의 이황화 결합의 환원 및 산화 사이클을 통해 상이한 항체로부터 절반 항체(중쇄-경쇄 쌍 또는 Fab)를 재조합하여 생성된 이중특이적 항체 결정기; 예를 들어 US5273743에 기재된 바와 같은, 삼관능성 항체, 예를 들어 설프히드릴 반응성 기를 통해 가교된 3개의 Fab' 단편; 예를 들어 US5534254에 기재된 바와 같은, 생합성 결합 단백질, 예를 들어 C-말단 꼬리를 통해, 바람직하게는 이황화 또는 아민-반응성 화학적 가교를 통해 가교된 scFv의 쌍; 예를 들어 US5582996에 기재된 바와 같은, 이중기능적 항체, 예를 들어 불변 도메인을 대체한 류신 지퍼(예를 들어, c-fos 및 c-jun)를 통해 이량체화된, 상이한 결합 특이성을 갖는 Fab 단편; 예를 들어 US5591828에 기재된 바와 같은, 이중특이적 및 올리고특이적 1가- 및 올리고가 수용체, 예를 들어 한 항체의 CH1 영역과, 전형적으로 경쇄와 회합된 다른 항체의 VH 영역 사이에 폴리펩티드 스페이서를 통해 연결된 2개의 항체(2개의 Fab 단편)의 VH-CH1 영역; 예를 들어 US5635602에 기재된 바와 같은, 이중특이적 DNA-항체 접합체, 예를 들어 DNA의 이중가닥 조각을 통한 항체 또는 Fab 단편의 가교; 예를 들어 US5637481에 기재된 바와 같은, 이중특이적 융합 단백질, 예를 들어 2개의 scFv를, 이들과 전체 불변 영역 사이의 친수성 나선 펩티드 링커와 함께 함유하는 발현 구성체; 예를 들어 US5837242에 기재된 바와 같은, 다가 및 다중특이적 결합 단백질, 예를 들어 일반적으로 디아바디로 불리는, Ig 중쇄 가변 영역의 결합 영역을 갖는 제1 도메인, 및 Ig 경쇄 가변 영역의 결합 영역을 갖는 제2 도메인을 갖는 폴리펩티드의 이량체(이중특이적, 삼중특이적, 또는 사중특이적 분자를 생성하는 보다 고차원의 구조 또한 개시됨); 예를 들어 US5837821에 기재된 바와 같은, 이량체화되어 이중특이적/다가 분자를 형성할 수 있는, 항체 힌지 영역 및 CH3 영역에 펩티드 스페이서에 의해 추가로 연결된 VL 및 VH 쇄 연결이 있는 미니바디 구성체; 이량체를 형성하여 이중특이적 디아바디를 형성할 수 있는, 짧은 펩티드 링커(예를 들어, 5개 또는 10개 아미노산)로 연결되거나 어느 방향에서도 링커 없이 연결된 VH 및 VL 도메인; 예를 들어 US5844094에 기재된 바와 같은, 삼량체 및 사량체; 예를 들어 US5864019에 기재된 바와 같은, VL 도메인과 추가로 회합되어 일련의 FV(또는 scFv)를 형성하는 C-말단에 가교성 기를 갖는 펩티드 연결에 의해 연결된 VH 도메인(또는 계열 구성원에서의 VL 도메인)의 스트링; 및 예를 들어 US5869620에 기재된 바와 같은, 비공유 또는 화학적 가교를 통해 다가 구조로 결합되어, 예를 들어 scFv 또는 디아바디 유형 포맷 둘 다를 사용하여 동종2가, 이종2가, 3가, 및 4가 구조를 형성하는, 펩티드 링커를 통해 연결된 VH 및 VL 도메인 둘 다를 갖는 단일쇄 결합 폴리펩티드를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 추가의 예시적인 다중특이적 및 이중특이적 분자 및 이의 제조 방법은 예를 들어 US5910573, US5932448, US5959083, US5989830, US6005079, US6239259, US6294353, US6333396, US6476198, US6511663, US6670453, US6743896, US6809185, US6833441, US7129330, US7183076, US7521056, US7527787, US7534866, US7612181, US2002/004587A1, US2002/076406A1, US2002/103345A1, US2003/207346A1, US2003/211078A1, US2004/219643A1, US2004/220388A1, US2004/242847A1, US2005/003403A1, US2005/004352A1, US2005/069552A1, US2005/079170A1, US2005/100543A1, US2005/136049A1, US2005/136051A1, US2005/163782A1, US2005/266425A1, US2006/083747A1, US2006/120960A1, US2006/204493A1, US2006/263367A1, US2007/004909A1, US2007/087381A1, US2007/128150A1, US2007/141049A1, US2007/154901A1, US2007/274985A1, US2008/050370A1, US2008/069820A1, US2008/152645A1, US2008/171855A1, US2008/241884A1, US2008/254512A1, US2008/260738A1, US2009/130106A1, US2009/148905A1, US2009/155275A1, US2009/162359A1, US2009/162360A1, US2009/175851A1, US2009/175867A1, US2009/232811A1, US2009/234105A1, US2009/263392A1, US2009/274649A1, EP346087A2, WO00/06605A2, WO02/072635A2, WO04/081051A1, WO06/020258A2, WO2007/044887A2, WO2007/095338A2, WO2007/137760A2, WO2008/119353A1, WO2009/021754A2, WO2009/068630A1, WO91/03493A1, WO93/23537A1, WO94/09131A1, WO94/12625A2,

WO95/09917A1, WO96/37621A2, WO99/64460A1에서 확인된다. 상기 참조된 출원의 내용은 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[1373] 다른 구현예에서, 항-갈렉틴, 예를 들어 항-갈렉틴-1 또는 항-갈렉틴-3, 항체 분자(예를 들어, 단일특이적, 이중특이적, 또는 다중특이적 항체 분자)는 다른 파트너, 예를 들어 단백질에, 예를 들어 융합 분자, 예를 들어 융합 단백질로서 공유 결합, 예를 들어 융합된다. 일 구현예에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 표적(예를 들어, 갈렉틴-1)에 대한 제1 결합 특이성, 제2 표적(예를 들어, 갈렉틴-3)에 대한 제2 결합 특이성을 갖는다.

[1374] 본 발명은 상기 항체 분자를 암호화하는 단리된 핵산 분자, 이의 벡터 및 숙주 세포를 제공한다. 핵산 분자는 RNA, 게놈 DNA, 및 cDNA를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1375] 일부 구현예에서, 갈렉틴 억제제는 갈렉틴, 예를 들어 갈렉틴-1 또는 갈렉틴-3에 결합하고 이의 기능을 억제할 수 있는 펩티드, 예를 들어 단백질이다. 일부 구현예에서, 갈렉틴 억제제는 갈렉틴-3에 결합하고 이의 기능을 억제할 수 있는 펩티드이다. 일부 구현예에서, 갈렉틴 억제제는 펩티드 갈렉틴-3C이다. 일부 구현예에서, 갈렉틴 억제제는 미국 특허 6,770,622에 개시된 갈렉틴-3 억제제이며, 이 문헌은 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[1376] 갈렉틴-3C는 갈렉틴-3의 N-말단 절단 단백질이고, 예를 들어 갈렉틴-3의 경쟁적 억제제로서 기능한다. 갈렉틴-3C는 예를 들어 표면, 예를 들어 암세포 표면의 라미닌 및 세포외 기질(ECM)의 다른 베타-갈락토시다제 당접합체에 내인성 갈렉틴-3이 결합하는 것을 방지한다. 갈렉틴-3C 및 다른 예시적인 갈렉틴 억제 펩티드는 미국 특허 6,770,622에 개시되어 있다.

[1377] 일부 구현예에서, 갈렉틴-3C는 서열번호 279, 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 90, 95, 또는 99% 동일한) 아미노산의 아미노산 서열을 포함한다.

[1378] GAPAGPLIVPYNLPLPGGVVPRMLITILGTVKPNANRIALDFQRGNDVAFHFNPRFNENNRRVIVCNTKLDNNWGREERQSVFPFESGKPFKIQVLVEPDHF KVAVNDAHLLQYNHRVKKLNEISKLGISGDIDITSASYTMI (서열번호 279).

[1379] 일부 구현예에서, 갈렉틴 억제제는 갈렉틴-1에 결합하고 이의 기능을 억제할 수 있는 펩티드이다. 일부 구현예에서, 갈렉틴 억제제는 펩티드 안지넥스이다. 안지넥스는 갈렉틴-1에 결합하는 항-혈관신생 펩티드이다(Salomonsson E, et al., (2011) Journal of Biological Chemistry, 286(16):13801-13804). 갈렉틴-1에 대한 안지넥스의 결합은 예를 들어 갈렉틴-1의 혈관신생 촉진 효과를 방해할 수 있다.

[1380] 일부 구현예에서, 갈렉틴, 예를 들어 갈렉틴-1 또는 갈렉틴-3, 억제제는 비펩티드성 토포미메틱(topomimetic) 분자이다. 일부 구현예에서, 비펩티드성 토포미메틱 갈렉틴 억제제는 OTX-008(OncoEthix)이다. 일부 구현예에서, 비펩티드성 토포미메틱은 미국 특허 8,207,228에 개시된 비펩티드성 토포미메틱이며, 이 문헌은 전체가 본원에 참조로 포함된다. PTX-008 또는 칼릭사린 0118로도 알려진 OTX-008은 갈렉틴-1의 선택적 알로스테릭 억제제이다. OTX-008의 화학명은 다음과 같다: N-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-{[26,27,28-트리스({[2-(디메틸아미노)에틸]카바모일}메톡시)펜타시클로[19.3.1.1,7.1,.15,]옥타코사-1(25),3(28),4,6,9(27),1012,15,17,19(26),21,23-도데카엔-25-일]옥시}아세트아미드.

[1381] 일부 구현예에서, 갈렉틴, 예를 들어 갈렉틴-1 또는 갈렉틴-3, 억제제는 탄수화물 기반 화합물이다. 일부 구현예에서, 갈렉틴 억제제는 GR-MD-02(Galectin Therapeutics)이다.

[1382] 일부 구현예에서, GR-MD-02는 갈렉틴-3 억제제이다. GR-MD-02는 예를 들어 갈락토아라비노-람노갈락투로네이트라고도 하는, 갈락토스 분지가 있는 다당류이다. GR-MD-02 및 다른 갈락토스 분지가 있는 중합체, 예를 들어 갈락토아라비노-람노갈락투로네이트는 미국 특허 8,236,780 및 미국 공보 2014/0086932에 개시되어 있으며, 이들 문헌의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[1383] ***MEK 억제제***

[1384] 일부 구현예에서, 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 MEK 억제제가 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, MEK 억제제는 트라메티닙, 셀루메티닙, AS703026, BIX 02189, BIX 02188, CI-1040, PD0325901, PD98059, U0126, XL-518, G-38963, 또는 G02443714로부터 선택된다. 일부 구현예에서, MEK 억제제는 트라메티닙이다.

[1385] *예시적인 MEK 억제제*

[1386] 일부 구현예에서, MEK 억제제는 트라메티닙이다. 트라메티닙은 JTP-74057, TMT212, N-(3-{3-시클로프로필-5-

[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘-1(2H)-일}페닐)아세트아미드, 또는 메키니스트(CAS 번호 871700-17-3)로도 알려져 있다.

[1387] *다른 예시적인 MEK 억제제*

[1388] 일부 구현예에서 MEK 억제제는 화학명이 (5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-4-플루오로-N-(2-하이드록시에톡시)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카복사미드인 셀루메티닙을 포함한다. 셀루메티닙은 예를 들어 PCT 공보 WO 2003077914호에 기재된 바와 같은 AZD6244 또는 ARRY 142886으로도 알려져 있다.

[1389] 일부 구현예에서, MEK 억제제는 AS703026, BIX 02189, 또는 BIX 02188을 포함한다.

[1390] 일부 구현예에서, MEK 억제제는 예를 들어 PCT 공보 WO 2000035436호에 기재된 바와 같은 2-[(2-클로로-4-요오도페닐)아미노]-N-(시클로프로필메톡시)-3,4-디플루오로-벤즈아미드(CI-1040 또는 PD184352로도 알려짐)를 포함한다.

[1391] 일부 구현예에서, MEK 억제제는 예를 들어 PCT 공보 WO 2002006213호에 기재된 바와 같은 N-[(2R)-2,3-디하이드록시프로폭시]-3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]-벤즈아미드(PD0325901로도 알려짐)를 포함한다.

[1392] 일부 구현예에서, MEK 억제제는 Biaffin GmbH & Co., KG(독일)에서 입수 가능한 2'-아미노-3'-메톡시플라본(PD98059로도 알려짐)을 포함한다.

[1393] 일부 구현예에서, MEK 억제제는 예를 들어 미국 특허 2,779,780호에 기재된 바와 같은 2,3-비스[아미노[(2-아미노페닐)티오]메틸렌]-부탄디니트릴(U0126으로도 알려짐)을 포함한다.

[1394] 일부 구현예에서, MEK 억제제는 CAS 번호 1029872-29-4이고 ACC Corp.에서 입수 가능한 XL-518(GDC-0973으로도 알려짐)을 포함한다.

[1395] 일부 구현예에서, MEK 억제제는 G-38963을 포함한다.

[1396] 일부 구현예에서, MEK 억제제는 G02443714(AS703206으로도 알려짐)를 포함한다.

[1397] MEK 억제제의 추가 예는 WO 2013/019906, WO 03/077914, WO 2005/121142, WO 2007/04415, WO 2008/024725, 및 WO 2009/085983에 개시되어 있으며, 이들 문헌의 내용은 본원에 참조로 포함된다. MEK 억제제의 추가 예는 2,3-비스[아미노[(2-아미노페닐)티오]메틸렌]-부탄디니트릴(U0126으로도 알려져 있고 미국 특허 2,779,780호에 기재되어 있음); (3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(에틸아미노)-8,9,16-트리하이드록시-3,4-디메틸-3,4,9,19-테트라하이드로-1H-2-벤족사시클로테트라데신-1,7(8H)-디온(E6201로도 알려져 있고, PCT 공보 WO 2003076424호에 기재되어 있음); 베무라페닙(PLX-4032, CAS 918504-65-1); (R)-3-(2,3-디하이드록시프로필)-6-플루오로-5-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4,7(3H,8H)-디온(TAK-733, CAS 1035555-63-5); 피마서팁(AS-703026, CAS 1204531-26-9); 2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-N-(2-하이드록시에톡시)-1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드(AZD 8330); 및 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-요오도페닐)아미노]-N-(2-하이드록시에톡시)-5-[(3-옥소-[1,2]옥사지난-2-일)메틸]벤즈아미드(CH 4987655 또는 Ro 4987655)를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1398] ***c-MET 억제제***

[1399] 일부 구현예에서, 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 c-MET 억제제가 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체와 조합하여 사용된다. 많은 종양세포 유형에서 과발현되거나 돌연변이된 수용체 티로신 키나제인 c-MET는 종양세포의 증식, 생존, 침습, 전이, 및 종양 혈관신생에 중요한 역할을 한다. c-MET의 억제는 c-MET 단백질을 과발현하는 종양세포 또는 항시적으로 활성화된 c-MET 단백질을 발현하는 종양세포에서 세포 사멸을 유도할 수 있다.

[1400] 일부 구현예에서, c-MET 억제제는 카프마티닙(INC280), JNJ-3887605, AMG 337, LY2801653, MSC2156119J, 크리조티닙, 티반티닙, 또는 골바티닙으로부터 선택된다.

[1401] *예시적인 c-MET 억제제*

[1402] 일부 구현예에서, c-MET 억제제는 카프마티닙(INC280), 또는 미국 특허 7,767,675호 및 US 8,461,330호에 기재된 화합물을 포함하며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다.

[1403] *다른 예시적인 c-MET 억제제*

[1404] 일부 구현예에서, c-MET 억제제는 JNJ-38877605를 포함한다. JNJ-38877605는 c-Met의 경구 이용 가능한 소분자 억제제이다. JNJ-38877605는 c-MET에 선택적으로 결합함으로써, c-MET 인산화를 억제하고 c-Met 신호 전달 경로를 손상시킨다.

[1405] 일부 구현예에서, c-Met 억제제는 AMG 208이다. AMG 208은 c-MET의 선택적 소분자 억제제이다. AMG 208은 c-MET의 리간드-의존적 및 리간드-독립적 활성화를 억제하여 티로신 키나제 활성을 억제하며, 이는 c-Met을 과발현하는 종양에서 세포 성장 억제를 일으킬 수 있다.

[1406] 일부 구현예에서, c-Met 억제제는 AMG 337을 포함한다. AMG 337은 c-Met의 경구 생체이용 가능한 억제제이다. AMG 337은 c-MET에 선택적으로 결합함으로써, c-MET 신호 전달 경로를 손상시킨다.

[1407] 일부 구현예에서, c-Met 억제제는 LY2801653을 포함한다. LY2801653은 c-Met의 경구 이용 가능한 소분자 억제제이다. LY2801653은 c-MET에 선택적으로 결합함으로써, c-MET 인산화를 억제하고 c-Met 신호 전달 경로를 손상시킨다.

[1408] 일부 구현예에서, c-Met 억제제는 MSC2156119J를 포함한다. MSC2156119J는 c-Met의 경구 생체이용 가능한 억제제이다. MSC2156119J는 c-MET에 선택적으로 결합하며, 이는 c-MET 인산화를 억제하고 c-Met-매개 신호 전달 경로를 손상시킨다.

[1409] 일부 구현예에서, c-MET 억제제는 카프마티닙이다. 카프마티닙은 INCB028060으로도 알려져 있다. 카프마티닙은 c-MET의 경구 생체이용 가능한 억제제이다. 카프마티닙은 c-Met에 선택적으로 결합함으로써, c-Met 인산화를 억제하고 c-Met 신호 전달 경로를 손상시킨다.

[1410] 일부 구현예에서, c-MET 억제제는 크리조티닙을 포함한다. 크리조티닙은 PF-02341066으로도 알려져 있다. 크리조티닙은 수용체 티로신 키나제 역형성 림프종 키나제(ALK) 및 c-Met/간세포 성장 인자 수용체(HGFR)의 경구 이용 가능한 아미노피리딘계 억제제이다. 크리조티닙은 ATP-경쟁적 방식으로 ALK 키나제 및 ALK 융합 단백질에 결합하고 이를 억제한다. 또한, 크리조티닙은 c-Met 키나제를 억제하고, c-Met 신호전달 경로를 손상시킨다. 종합하면, 이 제제는 종양세포 성장을 억제한다.

[1411] 일부 구현예에서, c-MET 억제제는 골바티닙을 포함한다. 골바티닙은 잠재적인 항신생물 활성을 갖는 c-MET 및 VEGFR-2의 경구 생체이용 가능한 이중 키나제 억제제이다. 골바티닙은 c-MET 및 VEGFR-2 둘 다에 결합하여 이의 활성을 억제하고, 이는 종양세포의 성장 및 이러한 수용체 티로신 키나제를 과발현하는 종양세포의 생존을 억제할 수 있다.

[1412] 일부 구현예에서, c-MET 억제제는 티반티닙이다. 티반티닙은 ARQ 197로도 알려져 있다. 티반티닙은 c-MET의 경구 생체이용 가능한 소분자 억제제이다. 티반티닙은 c-MET 단백질에 결합하고 c-Met 신호 전달 경로를 손상시키며, 이는 c-MET 단백질을 과발현하는 종양세포 또는 항시적으로 활성화된 c-Met 단백질을 발현하는 종양세포에서 세포 사멸을 유도할 수 있다.

[1413] ***TGF-β 억제제***

[1414] 일부 구현예에서, 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 형질전환 성장 인자 베타(TGF-β TGFβ, TGFb, 또는 TGF-베타로도 알려져 있고, 본원에서 상호교환적으로 사용됨) 억제제가 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체와 조합하여 사용된다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조합은 형질전환 성장 인자 베타(TGF-β TGFβ, TGFb, 또는 TGF-베타로도 알려져 있고, 본원에서 상호교환적으로 사용됨) 억제제를 포함한다.

[1415] TGF-β는 예를 들어 골 형태형성 단백질(BMP), 성장 및 분화 인자, 앤티빈, 및 인히빈을 포함하는 구조적으로 관련된 사이토카인의 대계열에 속한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 TGF-β 억제제는 TGF-β의 하나 이상의 이소형(예를 들어, TGF-β1, TGF-β2, 또는 TGF-β3 중 1개, 2개, 또는 전부)에 결합하고/하거나 이를 억제할 수 있다.

[1416] 정상적인 조건에서, TGF-β는 예를 들어 항-증식성 및 아폽토시스 반응의 유도를 통해 항상성을 유지하고 상피, 내피, 신경, 및 조혈 세포 계통의 성장을 제한한다. 표준 및 비표준 신호전달 경로가 TGF-β에 대한 세포 반응에 관여한다. TGF-β/Smad 표준 경로의 활성화는 TGF-β의 항-증식 효과를 매개할 수 있다. 비표준 TGF-β 경로는 추가의 세포내 경로, 예를 들어 미토겐-활성화 단백질 키나제(MAPK), 포스파티딜이노시톨 3 키나제/단백질

키나제 B, Rho-유사 GTPase를 활성화하여(Tian *et al. Cell Signal.* 2011; 23(6):951-62; Blobe *et al. N Engl J Med.* 2000; 342(18):1350-8), 상피간엽이행(EMT) 및/또는 세포 운동성을 조절할 수 있다.

[1417] TGF-β 신호전달 경로의 변경은 인간 질환, 예를 들어 암, 심혈관 질환, 섬유증, 생식 장애, 및 상처 치유와 관련이 있다. 이론에 구애됨이 없이, 일부 구현예에서, 암에서 TGF-β의 역할은 질환 환경(예를 들어, 종양 병기 및 유전적 변경) 및/또는 세포 상황에 따라 다르다고 여겨진다. 예를 들어, 암 말기에서, TGF-β는 예를 들어 종양 성장의 촉진(예를 들어, EMT의 유도), 항종양 면역 반응의 차단, 종양 관련 섬유증의 증가, 또는 혈관신생의 강화에 의해 암 관련 과정을 조절할 수 있다(Wakefield and Hill *Nat Rev Cancer.* 2013; 13(5):328-41). 특정 구현예에서, 본원에 기재된 TGF-β 억제제를 포함하는 조합은 말기암, 전이암, 또는 진행암을 치료하는 데 사용된다.

[1418] 전임상 증거는 TGF-β가 면역 조절에 중요한 역할을 한다는 것을 나타낸다(Wojtowicz-Praga *Invest New Drugs.* 2003; 21(1):21-32; Yang *et al. Trends Immunol.* 2010; 31(6):220-7). TGF-β는 몇몇 기전, 예를 들어 Th2 면역 표현형으로의 T-헬퍼 균형의 이동; 항종양 Th1 유형 반응 및 M1형 대식세포의 억제; 세포독성 CD8+ T 림프구(CTL), NK 림프구 및 수지상 세포 기능의 억제, CD4+CD25+ T-조절 세포의 생성; 또는 면역억제성 사이토카인(예를 들어, IL10 또는 VEGF), 염증촉진성 사이토카인(예를 들어, IL6, TNFα, 또는 IL1)의 분비에 의해 매개되는 친종양 활성을 갖는 M2형 대식세포의 촉진 및 유전독성 활성을 갖는 활성 산소종(ROS)의 생성을 통해 숙주 면역 반응을 하향조절할 수 있다(Yang *et al. Trends Immunol.* 2010; 31(6):220-7; Truty and Urrutia *Pancreatology.* 2007; 7(5-6):423-35; Achyut *et al Gastroenterology.* 2011; 141(4):1167-78).

[1419] *예시적인 TGF-β 억제제*

[1420] 일부 구현예에서, TGF-β 억제제는 XOMA 089, 또는 국제 출원 공보 WO 2012/167143호에 개시된 화합물을 포함하며, 이 문헌은 전체가 참조로 포함된다.

[1421] XOMA 089는 XPA.42.089로도 알려져 있다. XOMA 089는 TGF-베타 1 및 2 리간드에 특이적으로 결합하고 이를 중화시키는 완전 인간 단일클론 항체이다.

[1422] XOMA 089의 중쇄 가변 영역은 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLWEVRALPSVYWGQGTLVTVSS(서열번호 284)(WO 2012/167143에 서열번호 6으로 개시됨)의 아미노산 서열을 갖는다. XOMA 089의 경쇄 가변 영역은 SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGANDIGSKSVHWYQQKAGQAPVLVVSEDIIRPSGIPERISGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDRDSDQYVFGTGTKVTVLG(서열번호 285)(WO 2012/167143에 서열번호 8로 개시됨)의 아미노산 서열을 갖는다.

[1423] XOMA 089는 인간 TGF-β 이소형에 높은 친화도로 결합한다. 일반적으로, XOMA 089는 TGF-β1 및 TGF-β2에 높은 친화도로 결합하고, TGF-β3에는 더 적은 정도로 결합한다. Biacore 분석에서, 인간 TGF-β에 대한 XOMA 089의 K_D는 TGF-β1의 경우 14.6 pM, TGF-β2의 경우 67.3 pM, TGF-β3의 경우 948 pM이다. 3개의 TGF-β 이소형 모두에 대한 고친화도 결합을 고려하면, 특정 구현예에서, XOMA 089는 본원에 기재된 바와 같은 XOMA 089의 용량에서 TGF-β1, 2 및 3에 결합할 것으로 예상된다. XOMA 089는 설치류 및 시노몰구스 원숭이 TGF-β와 교차 반응하고, 시험관내 및 생체내 기능적 활성을 나타내어, 독성학 연구를 위한 설치류 및 시노몰구스 원숭이 관련 종을 만든다.

[1424] *다른 예시적인 TGF-β 억제제*

[1425] 일부 구현예에서, TGF-β 억제제는 프레솔리무맙(CAS 등록 번호: 948564-73-6)을 포함한다. 프레솔리무맙은 GC1008로도 알려져 있다. 프레솔리무맙은 TGF-베타 이소형 1, 2, 및 3에 결합하고 이를 억제하는 인간 단일클론 항체이다.

[1426] 프레솔리무맙의 중쇄는 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVIPIVDIANYAQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDTAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(서열번호 280)의 아미노산 서열을 갖는다.

[1427] 프레솔리무맙의 경쇄는

ETVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQG
TRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC(서열번호 281)의 아미노산 서열을 갖는다.

[1428] 프레솔리무맙은 국제 출원 공보 WO 2006/086469호, 및 미국 특허 8,383,780호 및 8,591,901호에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다.

[1429] ***IL-1β 억제제***

[1430] 사이토카인의 인터류킨-1(IL-1) 계열은 염증 및 면역 반응에서 중심적인 역할을 하는 분비된 다면발현성 사이토카인 군이다. 암을 비롯한 여러 임상 환경에서 IL-1의 증가가 관찰된다(Apte *et al.* (2006) *Cancer Metastasis Rev.* p. 387-408; Dinarello (2010) *Eur. J. Immunol.* p. 599-606). IL-1 계열은 특히 IL-1 베타(IL-1b) 및 IL-1 알파(IL-1a)를 포함한다. IL-1b는 폐암, 유방암, 및 대장암에서 높아지고(Voronov *et al.* (2014) *Front Physiol.* p. 114), 불량한 예후와 관련이 있다(Apte *et al.* (2000) *Adv. Exp. Med. Biol.* p. 277-88). 이론에 구애됨이 없이, 일부 구현예에서, 종양 미세환경으로부터 유래되고 악성 세포에 의해 분비된 IL-1b는 부분적으로는 억제성 호중구를 동원하여, 종양세포 증식을 촉진하고, 침습성을 증가시키고, 항종양 면역 반응을 약화시키는 것으로 여겨진다(Apte *et al.* (2006) *Cancer Metastasis Rev.* p. 387-408; Miller *et al.* (2007) J. Immunol. p. 6933-42). 실험 데이터는 IL-1b의 억제로 인해 종양 부담 및 전이가 감소되는 것으로 나타난다(Voronov *et al.* (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* p. 2645-50).

[1431] 일부 구현예에서, 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 인터류킨-1 베타(IL-1β) 억제제가 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, IL-1β 억제제는 카나키누맙, 게보키주맙, 아나킨라, 또는 릴로나셉트로부터 선택된다. 일부 구현예에서, IL-1β 억제제는 카나키누맙이다.

[1432] *예시적인 IL-1β 억제제*

[1433] 일부 구현예에서, IL-1β 억제제는 카나키누맙이다. 카나키누맙은 ACZ885 또는 ILARIS®로도 알려져 있다. 카나키누맙은 인간 IL-1β의 생리활성을 중화시키는 인간 단일클론 IgG1/κ 항체이다.

[1434] 카나키누맙은 예를 들어 WO 2002/16436, US 7,446,175, 및 EP 1313769에 개시되어 있다. 카나키누맙의 중쇄 가변 영역은 MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSVYGMNWVRQAPGKGLEWVAIIWYDGDNQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM
NGLRAEDTAVYYCARDLRTGPFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 282)(US 7,446,175에 서열번호 1로 개시됨)의 아미노산 서열을 갖는다. 카나키누맙의 경쇄 가변 영역은
MLPSQLIGFLLLWVPASRGEIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSSLHWYQQKPDQSPKLLIKYASQSFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDA
AAYYCHQSSSLPFTFGPGTKVDIK(서열번호 283)(US 7,446,175에 서열번호 2로 개시됨)의 아미노산 서열을 갖는다.

[1435] 카나키누맙은 예를 들어 성인과 소아의 크리오피린 관련 주기적 증후군(CAPS) 치료, 전신성 청소년 특발성 관절염(SJIA)의 치료, 성인의 급성 통풍성 관절염 발작의 증상 치료, 및 기타 IL-1β 유도성 염증 질환에 사용되어 왔다. 이론에 구애됨이 없이, 일부 구현예에서, IL-1β 억제제, 예를 들어 카나키누맙은, 예를 들어 종양 미세환경으로의 면역억제성 호중구 동원, 종양 혈관신생의 자극, 및/또는 전이의 촉진을 비롯한, IL-1b의 하나 이상의 기능을 차단함으로써, 항종양 면역 반응을 증가시킬 수 있는 것으로 여겨진다(Dinarello (2010) *Eur. J. Immunol.* p. 599-606).

[1436] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조합은 IL-1β 억제제, 카나키누맙, 또는 WO 2002/16436에 개시된 화합물, 및 면역 체크포인트 분자의 억제제, 예를 들어 PD-1의 억제제(예를 들어, 항-PD-1 항체 분자)를 포함한다. IL-1은 염증 및 면역 반응에서 중심적인 역할을 하는 분비된 다면발현성 사이토카인이다. 암을 비롯한 여러 임상 환경에서 IL-1의 증가가 관찰된다(Apte *et al.* (2006) *Cancer Metastasis Rev.* p. 387-408; Dinarello (2010) *Eur. J. Immunol.* p. 599-606). IL-1b는 폐암, 유방암, 및 대장암에서 높아지고(Voronov *et al.* (2014) *Front Physiol.* p. 114), 불량한 예후와 관련이 있다(Apte *et al.* (2000) *Adv. Exp. Med. Biol.* p. 277-88). 이론에 구애됨이 없이, 일부 구현예에서, 종양 미세환경으로부터 유래되고 악성 세포에 의해 분비된 IL-1b는 부분적으로는 억제성 호중구를 동원하여, 종양세포 증식을 촉진하고, 침습성을 증가시키고, 항종양 면역 반응을 약화시키는 것으로 여겨진다(Apte *et al.* (2006) *Cancer Metastasis Rev.* p. 387-408; Miller *et al.* (2007) J. Immunol. p. 6933-42). 실험 데이터는 IL-1b의 억제로 인해 종양 부담 및 전이가 감소되는 것으로 나타난다(Voronov *et al.* (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* p. 2645-50). 카나키누맙은 IL-1b에 결합하고 IL-1-매

개 신호전달을 억제할 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, IL-1β 억제제, 예를 들어 카나키누맙은 PD-1의 억제제(예를 들어, 항-PD-1 항체 분자)의 면역-매개 항종양 효과를 강화하거나, 강화하는 데 사용된다.

[1437] 일부 구현예에서, IL-1β 억제제, 카나키누맙, 또는 WO 2002/16436에 개시된 화합물, 및 면역 체크포인트 분자의 억제제, 예를 들어 PD-1의 억제제(예를 들어, 항-PD-1 항체 분자), 각각은 조합에 의해 목적하는 항종양 활성을 달성하는 용량 및/또는 시간 스케줄로 투여된다.

[1438] ***MDM2 억제제***

[1439] 일부 구현예에서, 질환(예를 들어, 암)을 치료하기 위해 MDM2(mouse double minute 2 homolog) 억제제가 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체와 조합하여 사용된다. MDM2의 인간 상동체는 HDM2로도 알려져 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 MDM2 억제제는 HDM2 억제제로도 알려져 있다. 일부 구현예에서, MDM2 억제제는 HDM201 또는 CGM097로부터 선택된다.

[1440] 일 구현예에서 MDM2 억제제는 장애(예를 들어, 본원에 기재된 장애)를 치료하기 위해 (S)-1-(4-클로로페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-(메틸(((1r,4S)-4-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)시클로헥실)메틸)아미노)페닐)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3(4H)-온(CGM097로도 알려짐), 또는 PCT 공보 WO 2011/076786호에 개시된 화합물을 포함한다. 일 구현예에서, 본원에 개시된 치료제는 CGM097과 조합하여 사용된다.

[1441] 일 구현예에서, MDM2 억제제는 p53 및/또는 p53/Mdm2 상호작용의 억제제를 포함한다. 일 구현예에서, MDM2 억제제는 장애(예를 들어, 본원에 기재된 장애)를 치료하기 위해 (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디하이드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온(HDM201로도 알려짐), 또는 PCT 공보 WO2013/111105호에 개시된 화합물을 포함한다. 일 구현예에서, 본원에 개시된 치료제는 HDM201과 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, HDM201은 경구로 투여된다.

[1442] 일 구현예에서, 본원에 개시된 조합은 생체내 암치료에 적합하다. 예를 들어, 조합은 암성 종양의 성장을 억제하는 데 사용될 수 있다. 조합은 또한, 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 (예를 들어, 암 또는 감염성 장애에 대한) 표준 치료, 백신(예를 들어, 치료적 암 백신), 세포 요법, 방사선 요법, 수술, 또는 임의의 다른 치료제 또는 치료방식 중 하나 이상과 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 항원-특이적 면역 강화를 달성하기 위해, 조합은 관심 항원과 함께 투여될 수 있다.

[1443] ***다중특이적 결합 분자***

[1444] 일부 구현예에서, ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 다중특이적 결합 분자("MBM")와 조합하여 사용된다. 본원에서 사용되는 용어 "MBM"은 2개 이상의 상이한 에피토프를 인식하는 결합 분자를 지칭한다. MBM의 예는 2개의 상이한 에피토프를 인식하는 이중특이적 결합 분자("BBM"), 및 3개의 상이한 에피토프를 인식하는 삼중특이적 결합 분자("TBM")를 포함한다. 에피토프는 동일한 표적 또는 상이한 표적에 존재할 수 있다.

[1445] 따라서, 본 발명의 ZBTB32 억제제와 조합하여 사용 또는 투여하기에 적합한 MBM은 상이한 에피토프에 결합하는 적어도 2개의 항원 결합 도메인("ABD")을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "항원 결합 도메인" 또는 "ABD"는 비공유적으로, 가역적으로, 그리고 특이적으로 에피토프에 결합하는 능력을 가진 MBM의 일부를 지칭한다.

[1446] 일반적으로, 암 치료를 위해, 본 발명의 ZBTB32 억제제와의 조합에 유용한 MBM은 적어도 하나의 종양 관련 항원("TAA")에 결합한다. 본원에서 사용되는 용어 "종양 관련 항원" 또는 "TAA"는, 암세포 표면에서 전체적으로 또는 단편(예를 들어, MHC/펩티드)으로서 발현되고 암세포에 대한 약리학적 제제의 우선적 표적화에 유용한 분자(일반적으로 단백질, 탄수화물, 지질 또는 이들의 일부 조합)를 지칭한다. TAA는 정상 세포 및 암세포 둘 다에 의해 발현될 수 있는 마커, 예를 들어 계통 마커, 예를 들어 B 세포 상의 CD19이다. TAA는 또한 정상 세포와 비교하여 암세포에서 과발현, 예를 들어 정상 세포와 비교하여 1배 과발현, 2배 과발현, 3배 과발현, 또는 그 이상으로 과발현되는 세포 표면 분자일 수 있다. TAA는 암세포에서 부적절하게 합성된 세포 표면 분자, 예를 들어 정상 세포 상에서 발현되는 분자와 비교하여 결실, 부가, 또는 돌연변이를 함유하는 분자일 수 있다. 특정 TAA는 암세포의 세포 표면에서만 전체적으로 또는 단편(예를 들어, MHC/펩티드)으로서 발현될 수 있고, 정상 세포의 표면에서는 합성되거나 발현되지 않을 수 있다. 따라서, 용어 "TAA"는 암세포에 특이적인 항원을 포괄하며, 때로는 종양-특이적 항원("TSA")으로 당업계에 알려져 있다. 또한, 본원에서 사용되는 용어 "암"은 비정상 세포의 제어되지 않은(대체로 빠른) 성장을 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 암세포는 국소적으로 또는 혈류 및 림프계를 통해 신체의 다른 부분으로 확산될 수 있다. 다양한 암의 예는 본원에 기재되어 있으며, 백혈병, 다발성

골수종, 무증상 골수종, 호지킨 림프종, 및 비호지킨 림프종을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, TAA는 암성 B 세포에서 발현된다. 용어 "암성 B 세포"는 제어되지 않은 증식을 겪고 있거나 겪은 B 세포를 지칭한다.

[1447] 본 발명의 ZBTB32 억제제와의 조합에 유용한 MBM(예를 들어, BBM 또는 TBM)에 의해 표적화될 수 있는 TAA의 예는 TSHR, CD171, CS-1, CLL-1, GD3, Tn Ag, FLT3, CD38, CD44v6, B7H3, KIT, IL-13Ra2, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, LewisY, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, MUC1, EGFR, EGFRvIII, NCAM, CAIX, LMP2, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-아세틸-GD2, GD2, 폴레이트 수용체 알파, 폴레이트 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, GloboH, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TAARP, WT1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-관련 항원 1, p53 돌연변이체, hTERT, 육종 전좌 중단점, ML-IAP, ERG(TMPRSS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로겐 수용체, 사이클린 B1, MYCN, RhoC, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, IGLL1, CD19, CD20, CD30, ERBB2, ROR1, FLT3, TAAG72, CD22, CD33, GD2, BCMA, gp100Tn, FAP, 티로시나제, EPCAM, CEA, Igf-I 수용체, 카드헤린17, CD32b, GPNMB, GPR64, HER3, LRP6, LYPD8, NKG2D, SLC34A2, SLC39A6, SLITRK6, TACSTD2, 및 EphB2를 포함한다.

[1448] 특정 양태에서, TAA는 암성 혈액 세포, 예를 들어 암성 B 세포에서 발현된다. 암성 B 세포에서 발현되는 TAA의 예는 CD19, CD20, CD22, CD123, BCMA, CD33, CLL1, CD138(신데칸-1, SDC1로도 알려짐), CS1, CD38, CD133, FLT3, CD52, TNFRSF13C(TNF 수용체 수퍼패밀리 구성원 13C, 당업계에서 BAFFR(B-Cell-Activating Factor Receptor)이라고도 함), TNFRSF13B(TNF 수용체 수퍼패밀리 구성원 13B, 당업계에서 TACI(Transmembrane Activator And CAML Interactor)라고도 함), CXCR4(C-X-C Motif 케모카인 수용체 4), PD-L1(예정사-리간드 1), LY9(림프구 항원 9, 당업계에서 CD229라고도 함), CD200, FCGR2B(IgG 수용체 lib의 Fc 단편, 당업계에서 CD32b라고도 함), CD21, CD23, CD24, CD40L, CD72, CD79a, 및 CD79b를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1449] TAA에 결합하는 것 외에도, 본 발명의 ZBTB32 억제제와의 조합에 유용한 MBM은 면역계, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포에 관여할 수 있다. T 세포의 관여는 TCR 복합체의 다른 구성요소(들), 예를 들어 TCR-α, TCR-β, 또는 TCR-α/β 이량체, 또는 CD3을 표적화함으로써 달성될 수 있다. TCR 복합체의 다른 구성요소 또는 CD3을 인식하는 예시적인 ABD는 WO 2020/052692 및 WO2019/104075(예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 WO 2020/052692의 섹션 7.8.1, 7.8.2, 및 7.8.3 및 WO 2019/104075의 섹션 6.5 참조)에 기재되어 있다. MBM은 예를 들어 WO 2019/104075에 일반적으로 개시된 바와 같이, CD2에 결합하는 ABD를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, CD2는 본원에 참조로 포함되는 WO 2019/104075의 섹션 6.6.2에 기재된 바와 같이, 리간드 CD58 및 이의 CD2 결합 부분을 ABD로 사용하여 표적화될 수 있다. NK 세포의 관여는 CD16, NKp46, NKG2D, NKp30, NKp44, NKp46, 또는 이들의 조합, 예를 들어 CD16과 NKp46의 조합을 표적화함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Hu *et al.*, 2019, Front. Immunol. 10:1205, Gauthier *et al.*, 2019, Cell 177(7):1701-1713] 참조.

[1450] 일부 구현예에서, MBM은 B 세포 성숙 항원, 또는 BCMA, 및 TCR 복합체의 구성요소, 바람직하게는 CD3에 결합하는 BBM이다. 다른 구현예에서, MBM은 (예를 들어, CD58 기반 ABD, 예를 들어 CD58의 아미노산 잔기 30~123을 포함하는 ABD를 통해) BCMA, TCR 복합체의 구성요소, 바람직하게는 CD3, 및 제2 TAA 또는 CD2에 결합하는 TBM이다. BCMA의 발현은 다수의 암, 자가면역 장애, 및 감염성 질환과 관련이 있었다. BCMA 발현이 증가된 암에는 다발성 골수종, 호지킨 및 비호지킨 림프종, 다양한 백혈병, 및 교모세포종과 같은 일부 혈액암이 포함된다. WO 2019/229701에는 인간 BCMA에 특이적으로 결합하는 다수의 MBM, 및 BCMA에 결합하는 MBM에 포함될 수 있는 예시적인 BCMA 결합 서열(예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 WO 2019/229701의 단락 [0149] 및 표 1에 개시된 BCMA 결합 서열 세트 참조)의 서열이 기재되어 있다. WO 2019/229701에는 또한 BCMA 및 CD3에 대한 BBM이 기재되어 있다(예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 PCT WO 2019/229701의 섹션 7.3.3.1 참조).

[1451] 다른 구현예에서, MBM은 CD19 및 TCR 복합체의 구성요소, 바람직하게는 CD3에 결합하는 BBM이다. 다른 구현예에서, MBM은 (예를 들어, CD58 기반 ABD, 예를 들어 CD58의 아미노산 잔기 30~123을 포함하는 ABD를 통해) CD19, TCR 복합체의 구성요소, 바람직하게는 CD3, 및 제2 TAA 또는 CD2에 결합하는 TBM이다. (예를 들어, CD58 기반 ABD, 예를 들어 CD58의 아미노산 잔기 30~123을 포함하는 ABD를 통해) CD19, CD3, 및 CD2에 결합하는 TBM은 WO2019/104075의 도 1D에 도시된 일반적인 구성(예를 들어, 도 1D의 X는 CD19 ABD이고, X는 CD3 ABM이고, Z는 CD2 ABM임), 보다 구체적으로는 WO2019/104075의 도 12A, 12B, 및 12C에 도시된 구성을 가질 수 있으며, 이들 도면 전부 및 수반된 설명은 본원에 참조로 포함된다. CD19는 초기 pre-B 세포 발달 동안 발현되고 형질세포 분화시까지 남아있다. CD19는 비정상적 성장이 B-세포 림프종을 야기할 수 있는 악성 B 세포와 정상 B 세포 둘 다

에서 발현된다. 예를 들어, CD19는 비호지킨 림프종(B-NHL), 만성 림프구성 백혈병, 및 급성 림프모구성 백혈병을 포함하는(이에 한정되지 않음) B-세포 계통 악성종양에서 발현된다.

[1452] 암 치료를 위해 개발되고 있는 다수의 MBM에는 일반적으로 TAA에 대한 하나 이상의 ABD 및 면역 세포의 관여를 촉진할 수 있는 하나 이상의 ABD가 포함되지만, 본 발명의 ZBTB32 억제제와의 조합에 유용한 MBM은 T 세포 또는 NK 세포와 같은 면역 세포를 관여시킬 필요가 없다. 예를 들어, MBM은 예를 들어 VEG-F 및 다른 항원, 예컨대 델타형 리간드 4(DLL-4), Notch 수용체 또는 안지오포이에틴 2(ANG-2)에 대한 막관통 리간드를 표적화함으로써 혈관신생 경로를 억제하는 데 사용될 수 있다.

[1453] 예시적인 유형의 ABD는 비공유적으로, 가역적으로, 그리고 특이적으로 항원에 결합하는 능력을 보유하는 면역글로불린 기반 및 비면역글로불린 기반 스캐폴드 둘 다의 항원 결합 단편 및 일부를 포함한다. 따라서, 본원에서 사용되는 용어 "항원 결합 도메인"은 비공유적으로, 가역적으로, 그리고 특이적으로 항원에 결합하는 능력을 보유하는 항체 단편을 포함한다. 결합 단편의 예는 VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 구성된 1가 단편인 단일쇄 Fv(scFv), Fab 단편; VH 및 CH1 도메인으로 구성된 Fd 단편; 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인으로 구성된 Fv 단편; VH 도메인으로 구성된 dAb 단편; 및 단리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 따라서, 용어 "항체 단편"은 항체의 단백질 분해 단편(예를 들어, Fab 및 F(ab)2 단편)과 항체의 하나 이상의 부분(예를 들어, scFv)을 포함하는 조작된 단백질 둘 다를 포괄한다. 면역글로불린 기반 ABD, 예컨대 전술한 것과 같은 Fab-, scFv-, 및 기타 항체 단편 기반 ABD 외에도, 본 발명의 MBM은 또한 비면역글로불린 기반 ABD, 또는 면역글로불린기반 및 비면역글로불린 기반 ABD의 조합을 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 면역글로불린 기반 ABD는 WO 2019/104075 및 WO 2019/229701에 기재되어 있다(예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 WO 2019/229701의 섹션 7.2 및 7.3.1, 및 WO 2019/104075의 섹션 6.2.1 참조). 쿠니츠(Kunitz) 도메인, 애드넥신(Adnexins), 애피바디(Affibodies), 다핀(DARPins), 아비머(Avimers), 안티칼린(Anticalins), 리포칼린(Lipocalins), 피브로넥틴 스캐폴드, 아피머(Affimers), 및 피노머(Fynomers)를 포함하는 비면역글로불린 기반 ABD는 WO 2019/104075 및 WO 2019/229701에 기재되어 있다(예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 WO 2019/229701의 섹션 7.4 및 WO 2019/104075의 섹션 6.3 및 문헌[Hober *et al.*, 2019, Methods 154:143-152]의 도 2 및 표 1 참조). CD2를 표적화하는 MBM의 경우, 적합한 ABD는 본원에 참조로 포함되는 섹션 6.6.2에 기재된 바와 같은 CD58 또는 이의 단편이다.

[1454] BBM은 적어도 2개의 ABD를 포함하지만 2개 초과의 ABD를 포함할 수도 있다. 2개의 ABD만을 포함하는 BBM은 2가로 간주되며, BBM이 하나의 에피토프에 결합할 수 있는 적어도 하나의 ABD 및 상이한 에피토프에 결합할 수 있는 적어도 하나의 ABD를 갖는 한, BBM은 3개의 ABD(즉 3가), 4개의 ABD(즉 4가,), 또는 그 이상을 가질 수 있다. 예시적인 2가, 3가, 및 4가 BBM 구성은 WO 2019/229701에 기재되어 있다(예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 WO 2019/229701의 도 1 및 섹션 7.5, 및 WO 2019/229701의 섹션 7.5 참조). WO 2019/229701은 본 발명의 ZBTB32 억제제와 조합하여 적절하게 사용될 수 있는 BCMA 결합 분자에 관한 것이지만, 거기에 설명된 BBM 형식은 임의의 에피토프/항원 쌍형성, 예를 들어 임의의 TAA 및 T 세포 수용체 구성요소 쌍 또는 TAA 및 NK 세포 활성화 수용체, 예를 들어 CD16, NKp46, NKG2D, NKp30, NKp44, 또는 NKp46에도 적용 가능하다.

[1455] 유사하게, TBM은 적어도 3개의 ABD를 갖지만(즉, TBM은 적어도 3가임), 3개 초과의 ABD를 포함할 수 있다. 예를 들어, TBM가 하나의 에피토프에 결합할 수 있는 적어도 하나의 ABD, 제2 에피토프에 결합할 수 있는 적어도 하나의 ABD, 및 제3 에피토프에 결합할 수 있는 적어도 하나의 ABD를 갖는 한, TBM은 4개의 ABD(즉, 4가), 5개의 ABD(즉, 5가), 또는 6개의 ABD(즉, 6가)를 가질 수 있다. 예시적인 3가, 4가, 5가, 및 6가 TBM 구성은 WO 2019/104075 및 WO 2019/195535에 기재되어 있다(예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 WO 2019/104075의 도 1 및 섹션 6.4, 및 WO 2019/195535의 도 1 및 섹션 7.4 참조). WO 2019/104075는 CD2, CD3(또는 다른 T 세포 수용체 구성요소), 및 종양 관련 항원(TAA)에 결합하는 TBM에 관한 것이고, WO 2019/195535는 CD3(또는 다른 T 세포 수용체 구성요소) 및 2개의 TAA에 결합하는 TBM에 관한 것이지만, 이 둘은 모두 본 발명의 ZBTB32 억제제와 조합하여 적절하게 사용될 수 있으며, 거기에 설명된 TBM 형식은 3개의 에피토프 또는 항원의 임의의 조합에도 적용 가능하다. 예를 들어, TBM은 TAA 및 2개의 NK 세포 활성화 수용체, 예를 들어 CD16, NKp46, NKG2D, NKp30, NKp44, 또는 NKp46 중 임의의 2개를 표적화할 수 있다. 특정 구현예에서, 본 발명의 ZBTB32 억제제와의 조합에 유용한 TBM은 TAA, CD16, 및 NKp46을 표적화할 수 있다(예를 들어, 문헌[Gauthier *et al.*, 2019, Cell 177(7):1701-1713] 참조).

[1456] MBM(또는 이의 일부)의 ABD는 예를 들어 짧은 펩티드 링커에 의해 또는 Fc 도메인에 의해 서로 연결될 수 있다. ABD를 연결하여 MBM을 형성하는 방법은 WO 2019/104075 및 WO 2019/229701에 기재되어 있다(예를 들어, 본원에

참조로 포함되는 WO 2019/229701의 섹션 7.3.2, 및 WO 2019/104075의 섹션 6.2.2 참조).

[1457] MBM은 2개의 Fc 도메인의 회합에 의해 형성된 Fc 영역을 가질 수 있다. Fc 도메인은 동종이량체 또는 이종이량체일 수 있다. 노브-인투-홀 및 극성 브릿지 형식을 포함하는 예시적인 동종이량체화는 본원에 참조로 포함되는 WO 2019/104075의 표 2 및 섹션 6.3.1.5 및 이의 하위섹션에 기술되어 있다. Fc 영역은 변경된 이펙터 기능을 가질 수 있다. 용어 "이펙터 기능"은 보통 이펙터 분자의 결합에 의해 매개되는, 항원 결합 도메인 이외의 항체 도메인을 통한 결합에 의해 매개되는 항체 분자의 활성을 지칭한다. 이펙터 기능은 예를 들어 항체에 대한 보체의 C1 구성요소의 결합에 의해 매개되는 보체 매개 이펙터 기능을 포함한다. 보체의 활성화는 옵소닌 작용(opsonization) 및 세포 병원균의 용해에서 중요하다. 보체의 활성화는 또한 염증 반응을 자극하며, 자가면역 과민증과 관련될 수도 있다. 이펙터 기능은 또한 Fc 수용체(FcR)에 대한 항체의 불변 도메인의 결합시 유발될 수 있는 Fc 수용체(FcR)-매개 이펙터 기능을 포함한다. 세포 표면 상에서 Fc 수용체에 대한 항체의 결합은 항체-코팅 입자의 탐식(engulfment) 및 파괴, 면역 복합체의 클리어런스(clearance), 살해 세포에 의한 항체-코팅 표적 세포의 용해(항체-의존적 세포-매개 세포독성, 또는 ADCC로 불림), 염증 매개체의 방출, 태반 전달 및 면역글로불린 생성의 제어를 포함하는 다수의 중요하고 다양한 생물학적 반응을 촉발시킨다. 항체의 이펙터 기능은 이펙터 분자, 예컨대 Fc 수용체 또는 보체 성분에 대한 항체의 친화도를 변경, 예를 들어 향상 또는 감소시킴으로써 변경될 수 있다. 변경된 이펙터 기능을 갖는 Fc 영역은 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 WO 2019/104075의 섹션 6.3.1.1 내지 6.3.1.5에 기재되어 있으며, 예를 들어 야생형 Fc 영역과 비교하여 FcRN과 같은 하나 이상의 Fc 수용체에 대한 변경된 결합, 변형된 이황화 결합 구조, 또는 변경된 글리코실화 패턴을 포함할 수 있다.

[1458] 본 발명의 ZBTB32 억제제와 조합하여 사용될 수 있는 추가의 MBM 형식은 특히 문헌[Suurs *et al.*, 2019, Pharmacology & Therapeutics 201:103-119]의 도 1; 문헌[Labrijn *et al.*, 2019, Nat Rev Drug Discov. 18(8):585-608]의 도 2; 문헌[Krishnamurthy and Jimeno, 2018, Pharmacology and Therapeutics 185:122-134]의 도 4; 문헌[Sedykh *et al.*, 2018, Drug Design, Development and Therapy 12:195-208]의 도 3; 문헌[Spiess *et al.*, 2015, Molecular Immunology 67:95-106]의 도 1; 문헌[Brinkmann & Kontermann, 2017, mAbs, 9:2, 182-212]의 도 2; 문헌[Klein *et al.*, 2016, mAbs, 8:6, 1010-1020]의 도 3; 및 문헌[Klein *et al.*, 2019, Methods 154:21-31]의 도 2에 개시되어 있으며, 이들 도면 전부 및 수반된 설명은 본원에 참조로 포함된다.

[1459] 다수의 MBM이 다양한 암의 치료를 위해 개발되었고 개발 중이며, 본 발명의 ZBTB32 억제제와 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Labrijn *et al.*, 2019, Nat Rev Drug Discov. 18(8):585-608]의 표 1 및 2; 문헌 Krishnamurthy and Jimeno, 2018, Pharmacology and Therapeutics 185:122-134]의 표 1 및 2; 문헌[Suurs *et al.*, 2019, Pharmacology & Therapeutics 201:103-119]의 도 3; 문헌[Weidle *et al.*, 2014, Seminars in Oncology 41:653-660]의 표 1, 문헌[Sedykh *et al.*, 2018, Drug Design, Development and Therapy 12:195-208]의 표 1; 문헌[Spiess *et al.*, 2015, Molecular Immunology 67:95-106]의 표 1; 문헌[Dahlen *et al.*, 2018, Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy 6(1) 3-17]의 표 1; 및 문헌[Brinkmann & Kontermann, 2017, mAbs, 9(2):182-212]의 표 3 참조(이러한 표 및 도면 전부 및 수반된 설명은 본원에 참조로 포함됨). 본 발명의 ZBTB32 억제제와 조합하여 사용될 수 있는 예시적인 MBM은 상기 표 및 도면과 아래 표 25에 기재되어 있다.

표 25

예시적인 MBM

MBM 의 명칭(들)	ABD	제안된 적응증(들)	기준/임상 시험 번호
A-319	항-CD3 x 항-CD19	혈액 악성종양(예: 급성 림프모구성 백혈병 및 B-세포 급성 림프모구성 백혈병)	NCT04056975
A-337	항-CD3 x 항-EpCAM	고형 악성종양(예: 비소세포폐암)	ACTRN12617001181392
ABBV-428	항-CD40 x 항-MSLN	고형 악성종양	NCT02955251
AFM11	항-CD3 x 항-CD19	재발성 또는 불응성 B-세포 비호지킨 림프종	Reusch *et al.*, 2015, mAbs 7:584-604
AFM13	항-CD30 x 항-CD16A	재발성 또는 불응성 호지킨 림프종	Malin *et al.*, 2013, Clin Cancer Research 19:2797-2803
AK104	항-PD-1 x 항-CTLA4	고형 악성종양(예: 위 또는 위식도 접합부 선암종)	Ji *et al.*, 2019, Annals of Oncology 30:v323-v324
AMG160	항-CD3 X 항-PSMA	고형 악성종양(예: 전립선암)	NCT03792841
AMG330	항-CD3 x 항-CD33	재발성 또는 불응성 급성 골수성 백혈병	Aigner *et al.*, 2013, Leukemia 27:1107-1115
AMG420 BI 836909	항 CD3 x 항-BCMA	혈액 악성종양(예: 다발성 골수종)	Hipp *et al.*, 2017, Leukemia 31:1743-1751
AMG424 Xmab13551	항-CD3 x 항-CD38	혈액 악성종양(예: 다발성 골수종)	de Zafra *et al.*, 2017, Blood 130:500 and de Zafra *et al.*, 2019, Clinical Cancer Research 25:3921-3933
AMG427	항-CD3 x 항-FLT3	혈액 악성종양(예: 급성 골수성 백혈병)	NCT03541369
AMG562	항-CD3 x 항-CD19	림프종	Popplewell *et al.*, 2019 Hematological Oncology 37:566-567
AMG596	항-CD3 x 항-EGFRvIII	고형 악성종양(예: EGFRvIII+ 교모세포종)	Rosenthal *et al.*, 2019, Neuro-oncology 21:283
AMG673	항-CD3 x 항-CD33	혈액 악성종양(예: 급성 골수성 백혈병)	Subklewe *et al.*, 2019, Blood 134:833
AMG701	항-CD3 x 항 BCMA	혈액 악성종양(예: 다발성 골수종)	Cho *et al.*, 2018, Blood 132:592
AMG757	항-CD3 x 항-DLL3	고형 악성종양(예: 소세포폐암)	NCT03319940
AMV-564	항-CD3 x 항-CD33	혈액 악성종양(예: 급성 골수성 백혈병 및 골수이형성 증후군)	Reusch *et al.*, 2015, ASCO Annual Meeting Proceedings

[1460]

MBM 의 명칭(들)	ABD	제안된 적응증(들)	기준/임상 시험 번호
AMX-268	항-CD3 x 항-EpCAM	EpCAM 을 발현하는 진행성 고형 종양	Pearce *et al.*, Poster 187 at 33rd Annual Meeting & Pre-Conference Programs of the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC 2018), Washington, D.C., USA. 7-11 November 2018.
APVO436	항-CD3 x 항-CD123	혈액 악성종양(예: 급성 골수성 백혈병 및 골수이형성 증후군)	Comeau *et al.*, 2018, Cancer Research 78:1786
ATTACK	항-EGFR x 항-CD3	EGFR 양성 암	Harwood *et al.*, 2017, OncoImmunology 7:1, e1377874
BI 836880	항-ANG2 x 항-VEGF	고형 악성종양(예: 비소세포폐암)	Hofmann *et al.*, 2015, Poster presented at 8th Euro Global Summit on Cancer Therapy
블리나투모맙 블린사이토 MT103 MEDI-538 AMG103	항-CD3 x 항-CD19	혈액 악성종양(예: 급성 림프모구성 백혈병 및 B-세포 급성 림프모구성 백혈병)	Topp *et al.*, 2012, Blood 120:5185-5187
Bp-Bs	항-CD3 x 항-HER2	HER2+ 종양	Liu *et al.*, 2019, Mol. Ther. Oncolytics 14:66-73
카투막소맙 리두발	항-CD3 x 항-EpCAM	고형 악성종양(예: 상피 암종으로 인한 악성 복수)	Quintás-Cardama *et al.*, 2010, J Clin Oncol. 28:884-92
CC-93269 EM801	항-CD3 x 항-BCMA	혈액 악성종양(예: 다발성 골수종)	Seckinger *et al.*, 2015 Blood 126:117
시비사타맙 RG7802 RO6958688 CEA-TCB	항-CEA x 항-CD3	진행성 CEA 양성 고형 종양	Tabernero *et al.*, 2017, Journal of Clinical Oncology, 35:3002
딜파시맙 ABT-165	항-DLL4 x 항-VEGF	고형 악성종양(예: 대장암)	Li *et al.*, 2018, Molecular cancer therapeutics 17:1039-1050
EMB01	항-EGFR x 항-MET	고형 악성종양	NCT03797391

[1461]

[1462]

MBM 의 명칭(들)	ABD	제안된 적응증(들)	기준/임상 시험 번호
에르투막소맙	항-CD3 x 항-HER2	HER-2 양성 전이성 유방암	Kiewe *et al.*, 2006, Clinical Cancer Research 12:3085-3091
ERY974	항-CD3 x 항-FLTGPC33	고형 악성종양(예: 위암 및 편평세포 식도 암종)	Shiraiwa *et al.*, 2019, Methods 154:10-20
FBTA05	항-CD3 x 항-CD20	동종이계 SCT 후 재발성 또는 불응성 B-세포 림프종	Stanglmaier *et al.*, 2008, Int. J. Cancer 123:1181-1189
FS118	항-PD-L1 x 항-LAG3	고형 악성종양	Kraman *et al.*, 2020 Clinical Cancer Research Online publication DOI: 10.1158 / 1078-0432.CCR-19-3548
가티포투주맙 기반 T 세포 관여자 PM-CD3	항-TA-MUC1 x 항-CD3	고형 종양	https://www.glycotope.com/biopharmaceuticals-pipeline/
GBR1302	항-CD3 x 항-HER2	고형 악성종양(예: HER2+ 암)	Back *et al.*, 2018, poster presented at the 54th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, June 1-5, 2018 NCT02829372
GBR1342	항-CD3 x 항-CD38	혈액 악성종양(예: 다발성 골수종)	Richter *et al.*, 2018, J Clinical Oncol. 36:TPS3132
GEM333	항-CD3 x 항-CD33	혈액 악성종양(예: 급성 골수성 백혈병)	NCT03516760
GEN3013 DuoBody-CD3xCD20	항-CD3 x 항-CD20	혈액 악성종양(예: 확산성 거대 B 세포 림프종, 소포림프종, 및 맨틀세포 림프종)	Hiemstra *et al.*, 2018, Blood 132:1664-1664
GTB-3550 OXS-3550	항-CD16 x 항-CD33	혈액 악성종양(예: 골수이형성 증후군, 급성 골수성 백혈병, 및 전신 비만세포증)	NCT03214666
IBI318	항-PD-1 x 항-미공개 TAA	고형 악성종양	NCT03875157
INBRX-105	항-PD-L1 × 항-4-1BB	혈액 및 고형 악성종양(예: 림프종 및 고형 종양)	NCT03809624

[1463]

MBM 의 명칭(들)	ABD	제안된 적응증(들)	기준/임상 시험 번호
JNJ-61186372	항-EGFR x 항-MET	고형 악성종양(예: 비소세포폐암)	Grugan *et al.*, 2017, mAbs 9:114-126
JNJ-63709178	항-CD3 x 항-CD123	혈액 악성종양(예: 급성 골수성 백혈병)	Gaudet *et al.*, 2016, Blood 128:2824
JNJ-64007957	항-CD3 x 항-BCMA	혈액 악성종양(다발성 골수종)	Girgis *et al.*, 2016, Blood 128:5668
JNJ-64407564	항-CD3 x 항-GPRC5D	혈액 악성종양(예: 다발성 골수종)	Kodama *et al.*, 2019, Molecular Cancer Therapeutics 18:1555-1564
KN026	항-HER2 x 항-HER2	고형 악성종양(예: 유방암 및 위암)	Wei *et al.*, 2017, Oncotarget 8:51037-51049
KN046	항-PD-L1 x 항-CTLA4	고형 및 혈액 악성종양(예: 삼중음성 유방암, 비소세포폐암, 및 림프종)	Coward *et al.*, 2019, Journal of Clinical Oncology 37:2554
LY3164530	항-Her1 x 항-cMET	진행성 또는 전이성 암	Liu *et al.*, 2016 Cancer Research 76:873-873.
LY3415244	항-PD-L1 x 항-TIM3	고형 악성종양	Hellmann *et al.*, 2019, American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; Chicago, IL; May 31 - June 4, 2019:TPS2654
M802	항-CD3 x 항-HER2	고형 악성종양(예: 유방암 및 위암)	Labrijn refers to phase I trial but there's nothing out there (and they misspell it as YZYbio…)
MBS301	항-HER2 x 항-HER2	고형 악성종양(예: HER2+ 고형 종양)	Sijia *et al.*, 2018, mAbs 10:864-875
MCLA-145	항-PD-L1 × 항-4-1BB	고형 악성종양	Mayes *et al.*, 2019, Poster presented at the American Association for Cancer Research (AACR) 2019 Annual Meeting, Atlanta, GA, USA.
MCLA-158	항-EGFR x 항-LGR5	고형 악성종양(예: 대장암)	Roovers *et al.*, 2017, Poster presented at the American Association for Cancer Research (AACR) 2017 Annual Meeting, Washington, DC, USA.
MEDI5752	항-PD-1 x 항-CTLA4	고형 악성종양	Dovedi *et al.*, 2018, Cancer Research 78:abstract 2776

[1464]

MBM 의 명칭(들)	ABD	제안된 적응증(들)	기준/임상 시험 번호
MGD006 S80880	항-CD3 x 항-CD123	재발성/불응성 급성 골수성 백혈병 또는 중급 2/고위험 골수이형성 증후군	Vey *et al.*, 2017, Journal of Clinical Oncology 35;abstr TPS7070
MGD007	항-CD3 x 항-GPA33	재발성 불응성 전이성 대장암	Moore *et al.*, 2014, Cancer Research 74:669
MGD011	항-CD19 x 항-CD3	B-세포 악성종양	Liu *et al.*, 2017, Clinical Cancer. Research 23:1506-1518
MGD013	항-PD-1 x 항-LAG3	고형 및 혈액 악성종양	LaMotte-Mohs *et al.*, 2016, Cancer Res 76(14 Suppl):Abstract 3217
MGD019	항-PD-1 x 항-CTLA4	고형 악성종양	Luke *et al.*, 2019, Journal of Clinical Oncology 37:TPS2661
MM111	항-Her2 x 항-Her3	Her-2 양성 진행성 고형 종양	Beeram *et al.*, 2010 Cancer Research 70:6-15
MM141	항-IGF1R x 항-Her3	진행성 고형 종양	Friedrich *et al.*, 2012, Mol Cancer Ther. 11:2664-2673
MOR209 ES414	항-PSMA x 항-CD3	전이성 거세저항성 전립선암	Hernandez-Hoyos *et al.*, 2016, Molecular cancer therapeutics 15:2155-2165
MOR209 APVO414 ES414	항-CD3 X 항-PSMA	고형 악성종양(예: 전립선암)	Hernandez-Hoyos *et al.*, 2016, Mol. Cancer Ther. 15:2155-2165
모수네투주맙 RG7828 RO7030816 BTCT4465A	항-CD3 x 항-CD20	혈액 악성종양(예: 만성 림프구성 백혈병, 비호지킨 림프종, 및 확산성 거대 B 세포 림프종)	Budde *et al.*, 2018, Blood 132:399
MT110 AMG 110	항-CD3 x 항-EpCAM	EpCAM 을 발현하는 진행성 고형 종양	Fiedler *et al.*, 2010, Journal of Clinical Oncology 28:2573-2573
MT111 AMG211 MEDI-565	항-CD3 x 항-CEA	진행성 GI 선암종	El-Sahwi *et al.*, 2010, Br J Cancer 102: 134-143
MT112 BAY2010112	항-CD3 x 항-PSMA	전이성 거세저항성 전립선암	25th EORTC-NCI-AACR., 2013, abstract C169

[1465]

MBM 의 명칭(들)	ABD	제안된 적응증(들)	기준/임상 시험 번호
NOV1501 ABL001 TR009	항-DLL4 x 항-VEGF	고형 악성종양	Lee *et al.*, 2019, Journal of Clinical Oncology 37:3023
OMP-305B83 나비시시주맙	항-DLL4 × 항-VEGF	진행성 고형 종양	Jimeno *et al.*, 2016, European Journal of Cancer 69:S35
오를로타맙 MGD009	항-CD3 x 항-B7-H3	고형 악성종양(비소세포폐암 및 흑색종)	Tolcher *et al.*, 2016, Journal of Clinical Oncology 37:TPS3105
OXS-1550 DT2219ARL	항-CD19 x 항-CD22	혈액 악성종양(예: B 세포 림프종 및 백혈병)	Vallera *et al.*, 2010, Molecular Cancer Therapeutics 9:1872-1883
파소톡시주맙 A212 BAY2010112	항-CD3 X 항-PSMA	고형 악성종양(예: 전립선암)	Friedrich *et al.*, 2012, Mol. Cancer Ther. 11:2664-2673
PF-06671008	항-CD3 x 항-P-카드헤린	고형 악성종양(예: 삼중음성 유방암, 비소세포폐암, 및 대장암)	Root *et al.*, 2016, Antibodies 5:6
PF-06863135	항-CD3 x 항-BCMA	혈액 악성종양(예: 다발성 골수종)	Lesokhin *et al.*, 2018, Blood 132:3229
플라모타맙 XmAb13676	항-CD3 x 항-CD20	혈액 악성종양(예: 비호지킨 림프종 및 만성 림프구성 백혈병)	Chu *et al.*, 2014, Blood 124:3111
PRS-343	항-HER2 x 항 4-1BB	HER2-양성 고형 종양	Hinner *et al.*, 2019, Clinical Cancer Research 25:5878-5878
REGN1979	항-CD3 x 항-CD20	혈액 악성종양(예: 소포림프종, 만성 림프구성 백혈병, 및 비호지킨 림프종)	Smith *et al.*, 2015, Scientific Reports 5:17943
REGN4018	항-CD3 x 항-MUC16	고형 악성종양(예: 난소암, 난관암, 또는 복막암)	Crawford *et al.*, 2019, Science Translational Medicine 11: eaau7534.
REGN5458	항-CD3 x 항-BCMA	혈액 악성종양(예: 다발성 골수종)	Dilillo *et al.*, 2018, Blood 132: 1944
RG6160, RO7187797, BFCR4350A	항-CD3 x 항-FcRH5 (CD307)	혈액 악성종양(예: 다발성 골수종)	NCT03275103
RG6194 BTRC4017A	항-CD3 x 항-HER2	고형 악성종양(예: 국소 진행성 또는 전이성 HER2 발현 암)	NCT03448042

MBM 의 명칭(들)	ABD	제안된 적응증(들)	기준/임상 시험 번호
RG7221 RO5520985	항-안지오포이에틴 2 x 항-VEGF-A	진행성 고형 종양	Kerbel *et al.*, 2008, N Engl J Med. 358:2039-2049
RG7597 MEHD7945A RO5541078	항-Her-1 x 항-Her-3	국소 진행성 또는 전이성 상피 종양	Schaefer *et al.*, 2011, Cancer Cell. 20: 472-486
RO7082859 RG6026 CD20-TCB	항-CD3 x 항-CD20	혈액 악성종양(예: 비호지킨 림프종)	Djebli *et al.*, 2019, Blood 134:3799
RO7121661 RG7769	항-PD-1 x 항-TIM3	고형 악성종양(예: 비소세포폐암 및 흑색종)	NCT03708328
SAR440234	항-CD3 x 항-CD123	혈액 악성종양(예: 급성 골수성 백혈병, B-세포 급성 림프모구성 백혈병, 및 골수이형성 증후군)	NCT03594955
테포디타맙 MCLA-117	항-CD3 x 항-CLEC12A	혈액 악성종양(예: 급성 골수성 백혈병)	van Loo *et al.*, 2019, Expert Opinion on Biological Therapy 19:721-733
TG-1801 NI-1701	항-CD47 x 항-CD19	혈액 악성종양(예: B 세포 림프종)	Normant *et al.*, 2019, Hematological Oncology 37:322-323
티두타맙 XmAb18087	항-CD3 X 항-SSTR2	고형 악성종양(예: 신경내분비 및 GIST)	NCT03411915
비베코타맙 Xmab14045	항-CD3 x 항-CD123	혈액 악성종양(예: 급성 골수성 백혈병, B-세포 급성 림프모구성 백혈병, 및 만성 골수성 백혈병)	Chu *et al.*, 2014, Blood1 24:2316
XmAb20717	항-PD-1 x 항-CTLA4	고형 악성종양	Hedvat *et al.*, 2018, Cancer Research 78:abstract 2784
XmAb23104	항-PD-1 x 항-ICOS	고형 악성종양	Hedvat *et al.*, 2018, Cancer Research 78:2784
제노루투주맙 MCLA-128 PB4188	항-HER2 x 항-HER3	고형 악성종양(예: 유방암)	de Vries Schultink *et al.*, 2018 Investigational New Drugs 36:1006-1015
ZW25	항-HER2 x 항-HER2	고형 악성종양(예: HER2+ 고형 종양)	Weisser *et al.*, 2017, Cancer. Research 77:31
ZW49	항-HER2 x 항-HER2 ADC	고형 악성종양(예: HER2+ 고형 종양)	Hamblett *et al.*, 2018, Cancer. Research 8:Abstract 3914

[1466]

[1467] 따라서, 본 발명의 분자는 예를 들어 상기 [표 25]의 MBM에 대해 나타낸 암을 치료하기 위해, [표 25]에 기재된 임의의 MBM과 조합하여 투여될 수 있다.

[1468] 다른 구현예에서, [표 25]에 기재된 MBM은 BCMA에 결합한다(예를 들어 AMG701, AMG701, CC-93269, JNJ-64007957, PF-06863135, 또는 REGN5458). 본 발명의 분자는 다발성 골수종, 호지킨 및 비호지킨 림프종, 다양한 백혈병, 및 교모세포종과 같은 혈액암을 치료하기 위해 상기 임의의 BCMA-표적화 MBM과 조합하여 사용될 수 있다.

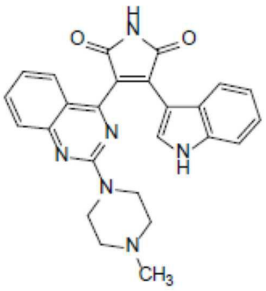
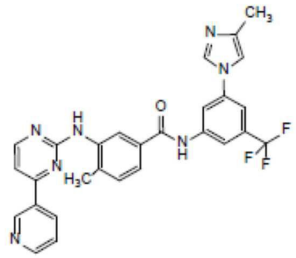
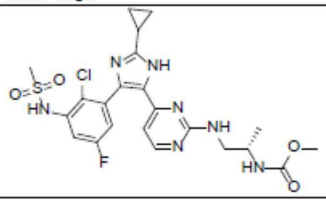
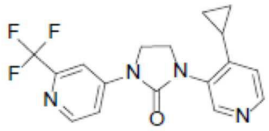
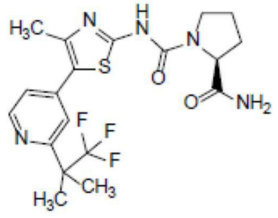
[1469] 다른 구현예에서, [표 25]에 기재된 MBM은 CD19에 결합하고, 예를 들어 MBM은 A-319, AMG562, 블리나투모맙, MGD011, 또는 OXS-1550이다. 본 발명의 분자는 비호지킨 림프종(B-NHL), 만성 림프구성 백혈병, 및 급성 림프구성 백혈병과 같은 혈액암을 치료하기 위해, 상기 임의의 CD19-표적화 MBM과 조합하여 사용될 수 있다.

[1470] ***기타 치료제***

[1471] 다른 구현예에서, 본 발명의 ZBTB32 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 암을 치료하기 위해, 표 26에 열거되거나 표 26에 인용된 특허 및 특허 출원에 열거된 치료제 중 하나 이상과 조합하여 사용된다. 표 26에 열거된 각각의 공보는 공보에 있는 모든 구조식을 포함하여 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

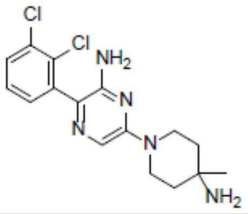
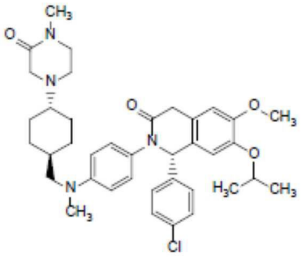
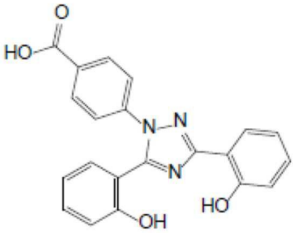
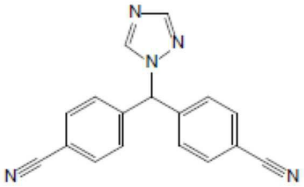
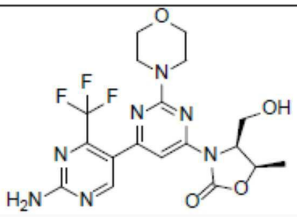
표 26

다른 예시적인 치료제

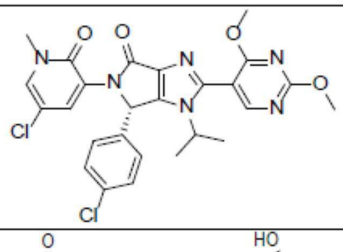
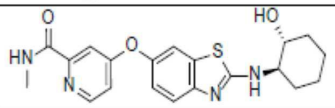
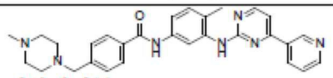
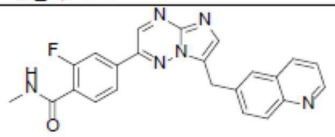
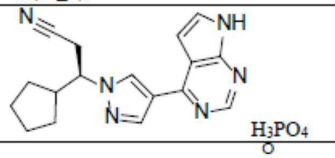
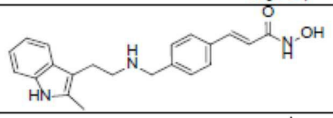
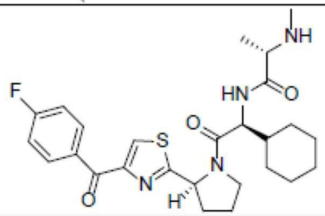
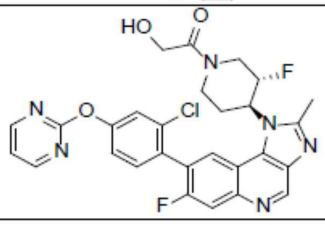
제 2 제제 번호	일반 명칭 상표명	화합물 구조	특허/특허 출원 공보
A1	소트라스타우린		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	닐로티닙 HCl 일수화물 TASIGNA®	 HCl • H_2O	WO 2004/005281 US 7,169,791
A3			WO2011/023773
A4			WO2012/149413
A6			WO 2010/029082

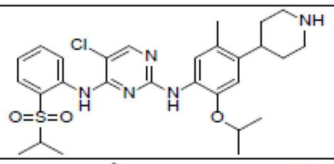
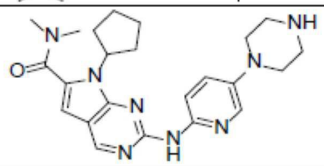
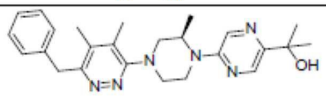
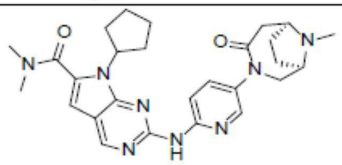
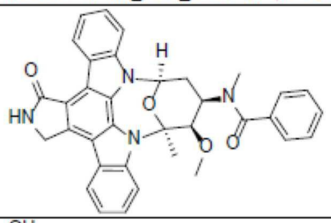
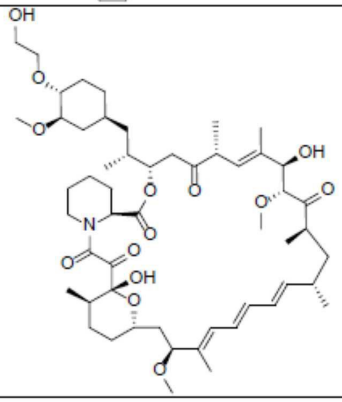
[1472]

[1473]

제 2 제제 번호	일반 명칭 상표명	화합물 구조	특허/특허 출원 공보
A7			WO2015/107493
A8			WO2015/107495
A9			WO 2011/076786
A10	데페라시록스 EXJADE®		WO 1997/049395
A11	레트로졸 FEMARA®		US 4,978,672
A12			WO 2013/124826 US 2013/0225574

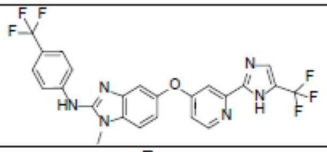
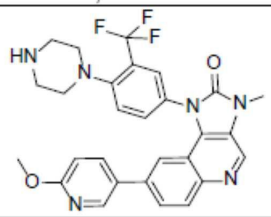
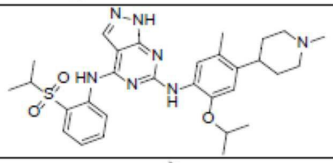
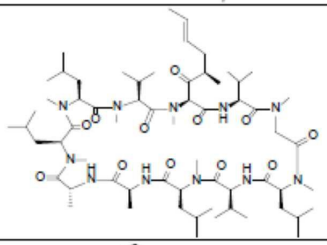
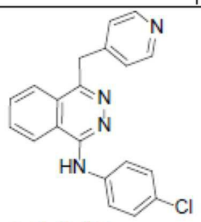
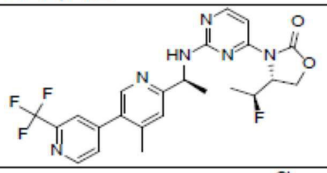
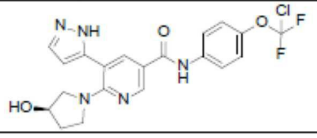
[1474]

제 2 제제 번호	일반 명칭 상표명	화합물 구조	특허/특허 출원 공보
A13			WO 2013/111105
A14			WO2007/121484
A15	이마티닙 메실레이트 GLEEVEC®	 메실레이트	WO 1999/003854
A16	카프마티닙	 이염산염	EP 2099447 US 7,767,675 US 8,420,645
A17	룩솔리티닙 포스페이트 JAKAFI®	 H_3PO_4	WO 2007/070514; EP 2474545 US 7,598,257; WO 2014/018632
A18	파노비노스타트		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399
A20			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8,552,003
A21			WO2015/022662

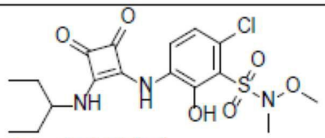
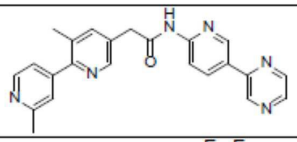
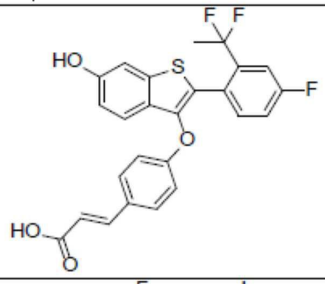
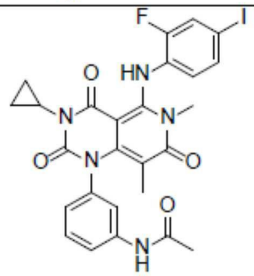
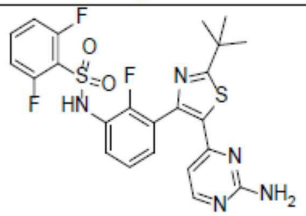
제 2 제제 번호	일반 명칭 상표명	화합물 구조	특허/특허 출원 공보
A22	세리티닙 ZYKADIA™		WO 2008/073687 US 8,039,479
A23	리보시클립 KISQALI®		US 8,415,355 US 8,685,980
A24			WO 2010/007120
A26			WO 2011/101409
A27		HER3 에 대한 인간 단일클론 항체	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8,735,551
A28		항체 약물 결합체(ADC)	WO 2014/160160
A29		M-CSF 에 대한 단일클론 항체 또는 Fab	WO 2004/045532
A30	미도스타우린		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785
A31	에버롤리무스 AFINITOR®		WO 1994/009010 WO 2014/085318

[1475]

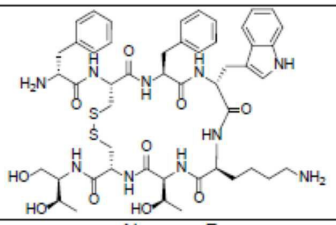
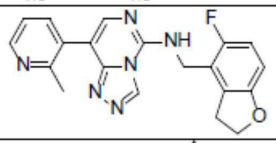
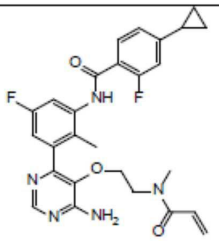
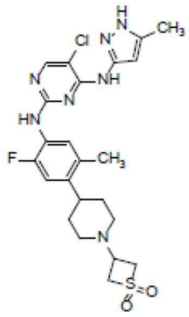
[1476]

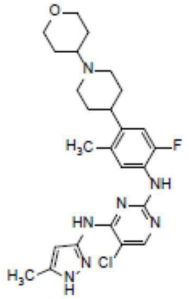
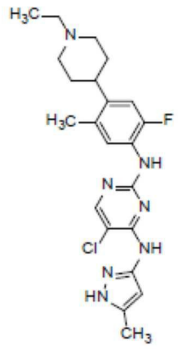
제 2 제제 번호	일반 명칭 상표명	화합물 구조	특허/특허 출원 공보
A32			WO 2007/030377 US 7,482,367
A34			WO 2006/122806
A35			WO 2008/073687 US 8,372,858
A36	발스포다르 AMDRAY™		EP 296122
A37	바탈라닙 숙시네이트	 숙시네이트	WO 98/35958
A38			WO2014/141104
A39	애시미닙		WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642

[1477]

제 2 제제 번호	일반 명칭 상표명	화합물 구조	특허/특허 출원 공보
A42		 또는 이의 콜린염	WO2010/015613 WO 2013030803 US 7,989,497,
A43			WO 2017/025918 WO2011/121418 US 8,796,284
A44			WO2010/101849
A45			WO2014/130310
A46	트라메티닙		WO2005/121142 US 7,378,423
A47	다브라페닙		WO 2009/137391 US 7,994,185
A49	옥트레오티드		US 4,395,403 EP 0 029 579

[1478]

제 2 제제 번호	일반 명칭 상표명	화합물 구조	특허/특허 출원 공보
			
A50			WO 2016/103155 US 9580437 EP 3237418
A51			US 9,512,084 WO/2015/079417
A52			WO 2010/002655 US 8,519,129

제 2 제제 번호	일반 명칭 상표명	화합물 구조	특허/특허 출원 공보
A53			WO 2010/002655 US 8,519,129
A54			WO 2010/002655

[1479]

[1480] **ZBTB32 억제제에 대한 약학적 조성물**

[1481] 다른 양태에서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 제형화된, 단독 또는 제2 치료제(예를 들어, 본원에 기재된 치료제)와의 조합의 ZBTB32 억제제(예를 들어, 본원에 기재된 ZBTB32 억제제)를 포함하는 조성물, 예를 들어 약학적으로 허용가능한 조성물을 제공한다. 본원에서 사용되는 "약학적으로 허용가능한 담체"는 생리학적으로 적합한 임의의 모든 용매, 분산 매질, 등장화제, 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 담체는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 직장, 척수 또는 표피 투여(예컨대 주사 또는 주입에 의함)에 적합할 수 있다.

[1482] 본 발명의 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 이들은, 예를 들어 액체, 반고체 및 고체 투약 형태, 예컨대 액체 용액(예를 들어, 주사가능 및 주입가능 용액), 분산액 또는 현탁액, 리포솜, 및 좌제를 포함한다. 바람직한 형태는 의도된 투여 방식 및 치료 용도에 따라 다르다. 전형적인 조성물은 주사가능 또는 주입가능 용액의 형태이다. 특정 구현예에서, 투여 방식은 비경구(예를 들어, 정맥내, 피하, 복강내, 또는 근육내)이다. 일 구현예에서, 조성물은 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 다른 구현예에서, 조성물은 근육내 또는 피하 주사에 의해 투여된다.

[1483] 본원에서 사용되는 어구 "비경구 투여" 및 "비경구적 투여"는 일반적으로 주사에 의한 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 제한 없이 포함한다.

[1484] 치료 조성물은 전형적으로 제조 및 보관 조건하에서 멸균 상태이고 안정해야 한다. 조성물은 용액, 마이크로에멀젼, 분산액, 리포솜, 또는 높은 항체 농도에 적합한 다른 정렬된 구조로서 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 용액은 필요에 따라 상기 열거된 성분의 하나 또는 조합과 함께 적절한 용매에 활성 화합물(즉, 항체 또는 항체 부분)을 필요한 양으로 혼입한 후, 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 기본 분산 매질 및 위에 열거된 것들 중 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 활성 화합물을 혼합하여 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 미리 멸균 여과된 용액으로부터 활성 성분과 임의의 추가적인 필요한 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 동결 건조이다. 용액의 적절한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써, 주사제 조성물의 연장된 흡수를 일으킬 수 있다.

[1485] 일부 구현예에서, 단독 또는 제2 치료제(예를 들어, 본원에 기재된 치료제)와의 조합의 ZBTB32 억제제(예를 들

어, 본원에 기재된 ZBTB32 억제제)는 본원에 기재된 바와 같이 대상체에게 투여(예를 들어, 정맥내 투여)하기에 적합한 제형(예를 들어, 투여 제형 또는 투약 형태)으로 제형화될 수 있다.

[1486] 치료제, 예를 들어 억제제, 길항제, 또는 결합제는 많은 치료 용도에 있어서, 바람직한 투여 경로/방식이 정맥내 주사 또는 주입일 수 있지만, 당해 분야에 알려져 있는 다양한 방법에 의해 투여될 수 있다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 투여의 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 따라 달라질 것이다. 특정 구현예에서, 활성 화합물은 화합물을 급속 방출에 대해 보호할 담체와 함께, 예컨대 임플란트, 경피 패치, 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제형으로 제조될 수 있다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산과 같은 생분해성, 생체적합성 폴리머를 사용할 수 있다. 이러한 제형의 제조를 위한 많은 방법이 특허받았거나, 일반적으로 당업자에게 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[*Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978] 참조.

[1487] 특정 구현예에서, 치료제 또는 화합물은 예를 들어 불활성 희석제 또는 동화성 식용 담체와 함께 경구 투여될 수 있다. 화합물(그리고 필요에 따라, 다른 성분)은 또한 경질 또는 연질 셸 젤라틴 캡슐 내에 봉입되거나, 정제로 압축되거나, 대상체의 식이 내로 직접 혼입될 수 있다. 경구 치료용 투여의 경우, 화합물은 부형제와 혼합될 수 있고, 섭취가능한 정제, 협측 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서, 현탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물을 비경투 투여 이외의 것으로 투여하기 위해, 불활성화를 방지하는 물질로 화합물을 코팅하거나 그러한 물질과 함께 화합물을 공동-투여하는 것이 필요할 수 있다. 치료 조성물은 또한 당해 분야에 알려진 의료 장치로 투여될 수 있다.

[1488] 투약 요법은 최적의 원하는 반응(예를 들어, 치료 반응)을 제공하도록 조정된다. 예를 들어, 단일 볼루스가 투여될 수 있고, 여러 분할 용량이 시간 경과에 따라 투여될 수 있거나, 치료 상황의 긴급성에 따라 용량이 비례적으로 감소 또는 증가될 수 있다. 투여의 용이성과 투여량의 균일성을 위해 비경구 조성물을 투약 단위 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용되는 투약 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 나타내며; 각 단위는 필요한 약학적 담체와 함께 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 활성 화합물을 함유한다. 본 발명의 투약 단위 형태에 대한 명세 사항은 (a) 활성 화합물의 독특한 특성 및 달성될 특정 치료 효과, 및 (b) 개체의 민감도를 치료하기 위한 이러한 활성 화합물을 배합하는 분야에 내재된 한계에 의해 설명되며, 이에 직접 의존한다.

[1489] 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 화합물의 "치료 유효량" 또는 "예방적 유효량"을 포함할 수 있다. "치료 유효량"은 필요한 투여량과 기간에 대해, 목적하는 치료 결과를 달성하는 데 효과적인 양을 지칭한다. 치료 유효량은 개체의 질병 상태, 연령, 성별 및 체중과 같은 인자, 및 개체에서 목적하는 반응을 유발하는 화합물의 능력에 따라 달라질 수 있다. 또한, 치료 유효량은 화합물의 임의의 독성 효과 또는 유해 효과보다 치료적으로 유익한 효과가 더 큰 것이다. "치료적 유효 투여량"은 바람직하게는 측정가능한 파라미터, 예를 들어 종양 성장 속도를 치료받지 않은 대상체와 비교하여 적어도 약 20%만큼, 더 바람직하게는 적어도 약 40%만큼, 더욱 더 바람직하게는 적어도 약 60%만큼, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 약 80%만큼 억제한다. 측정가능한 파라미터, 예를 들어 암을 억제하는 화합물의 능력은 인간 종양에서의 효능을 예측할 수 있는 동물 모델 시스템에서 평가될 수 있다. 대안적으로, 조성물의 이러한 특성은 숙련된 실무자에게 알려진 검정에 의해 시험관내에서 그러한 억제를 억제하는 화합물의 능력을 조사함으로써 평가될 수 있다.

[1490] "예방적 유효량"은 필요한 투여량과 기간에 대해, 목적하는 예방적 결과를 달성하는 데 효과적인 양을 지칭한다. 일반적으로, 예방적 용량은 질환의 초기 단계 이전에 또는 초기 단계에서 대상체에서 사용되기 때문에, 예방적 유효량은 치료 유효량보다 적을 것이다.

[1491] **바이오마커**

[1492] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 임의의 방법은 대상체(예를 들어, 암, 예를 들어 본원에 기재된 암을 앓는 대상체)에서 본원에 기재된 요법(예를 들어, 단독요법 또는 병용요법)의 유효성을 평가 또는 모니터링하는 단계를 추가로 포함한다. 상기 방법은 요법에 대한 유효성 값을 획득하는 단계를 포함하며, 상기 값은 요법의 유효성을 나타낸다.

[1493] 구현예에서, 요법에 대한 유효성 값은 다음 파라미터 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 이상(예를 들어, 모두)의 척도를 포함한다:

[1494] (i) 종양 침윤 림프구(TIL) 표현형의 파라미터;

[1495] (ii) 골수성 세포 집단의 파라미터;

[1496] (iii) 표면 발현 마커의 파라미터;

[1497] (iv) 면역학적 반응의 바이오마커의 파라미터;

[1498] (v) 전신 사이토카인 조절의 파라미터;

[1499] (vi) 순환 자유 DNA(cfDNA)의 파라미터;

[1500] (vii) 전신 면역 조절의 파라미터;

[1501] (viii) 미생물군의 파라미터;

[1502] (ix) 순환 면역 세포에서 활성화 마커의 파라미터; 또는

[1503] (x) 순환 사이토카인의 파라미터.

[1504] 일부 구현예에서, TIL 표현형의 파라미터는 대상체, 예를 들어 대상체의 샘플(예를 들어, 종양 샘플)에서의 TIL 수에 대한 Hematoxylin and eosin(H&E) 염색, CD8, FOXP3, CD4, 또는 CD3 중 1, 2, 3, 4종 이상(예를 들어, 모두)의 수준 또는 활성을 포함한다.

[1505] 일부 구현예에서, 골수성 세포 집단의 파라미터는 대상체, 예를 들어 대상체의 샘플(예를 들어, 종양 샘플)에서의 CD68 또는 CD163 중 하나 또는 둘 다의 수준 또는 활성을 포함한다.

[1506] 일부 구현예에서, 표면 발현 마커의 파라미터는 대상체, 예를 들어 대상체의 샘플(예를 들어, 종양 샘플)에서의 PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, 또는 GITR 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4종, 또는 모두)의 수준 또는 활성을 포함한다. 특정 구현예에서, PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, 또는 GITR의 수준은 면역조직화학(IHC)에 의해 결정된다.

[1507] 일부 구현예에서, 면역학적 반응의 바이오마커의 파라미터는 대상체, 예를 들어 대상체의 샘플(예를 들어, 종양 샘플)에서의 하나 이상의 핵산 기반 마커의 수준 또는 서열을 포함한다.

[1508] 일부 구현예에서, 전신 사이토카인 조절의 파라미터는 대상체, 예를 들어 대상체의 샘플(예를 들어, 혈액 샘플, 예를 들어 혈장 샘플)에서의 IL-18, IFN-γ, ITAC(CXCL11), IL-6, IL-10, IL-4, IL-17, IL-15, 또는 TGF-베타 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8종 이상(예를 들어, 모두)의 수준 또는 활성을 포함한다.

[1509] 일부 구현예에서, cfDNA의 파라미터는 대상체, 예를 들어 대상체의 샘플(예를 들어, 혈액 샘플, 예를 들어 혈장 샘플)에서의 하나 이상의 순환 종양 DNA(cfDNA) 분자의 서열 또는 수준(예를 들어, 종양변이부담)을 포함한다.

[1510] 일부 구현예에서, 전신 면역 조절의 파라미터는 대상체, 예를 들어 대상체의 샘플(예를 들어, 혈액 샘플, 예를 들어, PBMC 샘플)에서의 활성화된 면역 세포, 예를 들어 CD3-발현 세포, CD8-발현 세포, 또는 둘 다의 표현형 특성화를 포함한다.

[1511] 일부 구현예에서, 미생물군의 파라미터는 대상체, 예를 들어 대상체의 샘플(예를 들어, 대변 샘플)에서의 미생물군 내 하나 이상의 유전자의 서열 또는 발현 수준을 포함한다.

[1512] 일부 구현예에서, 순환 면역 세포에서 활성화 마커의 파라미터는 샘플(예를 들어, 혈액 샘플, 예를 들어 혈장 샘플)에서의 순환 CD8+, HLA-DR+Ki67+, T 세포, IFN-γ, IL-18, 또는 CXCL11(IFN-γ 유도 CCK) 발현 세포 중 1, 2, 3, 4, 5종 이상(예를 들어, 모두)의 수준 또는 활성을 포함한다.

[1513] 일부 구현예에서, 순환 사이토카인의 파라미터는 대상체, 예를 들어 대상체의 샘플(예를 들어, 혈액 샘플, 예를 들어 혈장 샘플)에서의 IL-6의 수준 또는 활성을 포함한다.

[1514] 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 요법은 본원에 기재된 조합(예를 들어, 본원에 기재된 PD-1 억제제의 치료 유효량을 포함하는 조합)을 포함한다.

[1515] 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 구현예에서, (i) 내지 (x) 중 하나 이상의 척도는 대상체로부터 얻은 샘플로부터 얻는다. 일부 구현예에서, 샘플은 종양 샘플, 혈액 샘플(예를 들어, 혈장 샘플 또는 PBMC 샘플), 또는 대변 샘플로부터 선택된다.

[1516] 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 요법을 받기 전에, 받는 중에, 또는 받은 후에 평가된다.

[1517] 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 구현예에서, (i) 내지 (x) 중 하나 이상의 척도는 유전자 발현, 유세포 분석, 또는 단백질 발현 중 하나 이상에 대한 프로파일을 평가한다.

[1518] 본원에 개시된 임의의 방법의 일부 구현예에서, 대상체 또는 샘플 내 순환 CD8+, HLA-DR+Ki67+, T 세포, IFN-γ, IL-18, 또는 CXCL11(IFN-γ 유도 CCK) 발현 세포 중 1, 2, 3, 4, 5종 이상(예를 들어, 모두)의 증가된 수준이나 활성의 존재, 및/또는 IL-6의 감소된 수준이나 활성의 존재는 요법의 유효성에 대한 양성 예측인자이다.

[1519] 대안적으로, 또는 본원에 개시된 방법과 조합하여, 상기 값에 반응하여, 다음 단계 중 1, 2, 3, 4개 이상(예를 들어, 모두)을 수행한다:

[1520] (i) 대상체에게 요법을 투여하는 단계;

[1521] (ii) 변경된 용량의 요법을 투여하는 단계;

[1522] (iii) 요법의 스케줄 또는 시간 경과를 변경하는 단계;

[1523] (iv) 대상체에게 요법과 조합하여 추가 제제(예를 들어, 본원에 기재된 치료제)를 투여하는 단계; 또는

[1524] (v) 대상체에게 대체 요법을 투여하는 단계.

[1525] **ZBTB32 억제제용 키트**

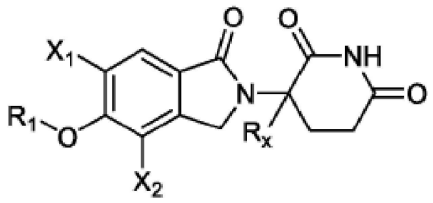
[1526] 본원에 개시된 치료제의 조합은 키트로 제공될 수 있다. 치료제는 일반적으로 바이알 또는 용기에 제공된다. 적절한 경우, 치료제는 액체 또는 건조(예를 들어, 동결건조) 형태일 수 있다. 키트는 본원에 개시된 조합의 치료제 중 2종 이상(예를 들어, 3, 4, 5종 또는 모두)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는 약학적으로 허용가능한 희석제를 추가로 포함한다. 치료제는 동일한 제형 또는 개별 제형으로(예를 들어, 혼합물로서 또는 개별 용기로) 키트에 제공될 수 있다. 키트는 1회 이상의 용량을 제공하는 치료제의 분취량을 포함할 수 있다. 다회 투여를 위한 분취량이 제공되는 경우, 용량은 균일하거나 다양할 수 있다. 다양한 투약 요법은 적절하게 증량 또는 감량될 수 있다. 조합에서의 치료제의 투여량은 독립적으로 균일하거나 다양할 수 있다. 키트는 다음을 포함하는 하나 이상의 다른 요소를 포함할 수 있다: 사용 설명서; 다른 시약, 예를 들어 표지, 치료제, 또는 치료제를 표지 또는 치료제에 킬레이팅하거나 커플링하기에 유용한 제제, 또는 방사성방호 조성물; 투여를 위한 항체를 제조하기 위한 장치 또는 다른 물질; 약학적으로 허용가능한 담체; 및 대상체에게 투여하기 위한 장치 또는 다른 물질.

[1527] **IKZF2 억제제**

[1528] 일부 구현예에서, ZBTB32 억제제, 또는 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 CAR-발현 세포, 예를 들어 CAR-발현 면역 이펙터 세포의 제조를 위해, 또는 질환, 예를 들어 암의 치료를 위해, IKAROS 계열 징크 핑거 2(IKZF2)의 억제제와 조합하여 사용될 수 있다.

[1529] 일부 구현예에서, IKZF2 억제제는 화학식 I'의 화합물:

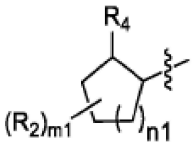
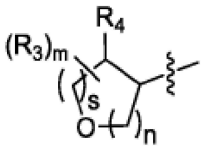
[1530] [화학식 I']

[1531] 

[1532] [식에서,

[1533] X_1 및 X_2는 각각 독립적으로 H, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_4)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, (C_3-C_7)시클로알킬, 할로겐, -CN, -OH, 또는 $-NH_2$이고;

[1534] R_x는 H 또는 D이고;

[1535] R_1은  또는  이고;

[1536] 각각의 R_2는 각 경우에 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, 할로겐, -CN, -OH, 또는 $-NH_2$이거나;

[1537] 2개의 R_2는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 (C_3-C_7)시클로알킬, 또는 4 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하거나; 2개의 R_2는 인접한 탄소 원자 상에 있을 때 함께 페닐, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하거나; 또는

[1538] R_2 및 R_6은 이들이 부착되는 탄소 및 질소 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~2개의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하고, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, 할로겐, -OH, -CN, 및 $-NH_2$로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환됨)를 형성하고;

[1539] 각각의 R_3은 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, 할로겐, -OH, 또는 $-NH_2$이고;

[1540] R_4는 $-OR_5$ 또는 $-NR_6R_{6'}$ 이고;

[1541] R_5는 H, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, 5 또는 6원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함), (C_6-C_{10})아릴, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함)이고, 이때 알킬은 (C_6-C_{10})아릴, 및 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함)로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[1542] R_6 및 $R_{6'}$ 은 각각 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)하이드록시알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, 5 또는 6원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함), (C_6-C_{10})아릴, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함)이고, 이때 알킬은 1 내지 3개의 R_7로 임의로 치환되고, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 1 내지 4개의 R_{12}로 임의로 치환되거나; 또는

[1543] R_6 및 $R_{6'}$ 은 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 4 내지 8원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~2개의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하고, 1 내지 4개의 R_8로 임의로 치환됨)를 형성하거나; 또는

[1544] R_2 및 R_6은 이들이 부착되는 탄소 및 질소 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~2개의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하고, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, 할로겐, -OH, -CN, 및 $-NH_2$로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환됨)를 형성하고;

[1545] 각각의 R_7은 (C_3-C_7)시클로알킬, 4 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함), (C_6-C_{10})아릴, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함)이고, 이때 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 1 내지 4개의 R_9로 임의로 치환되고;

[1546] 각각의 R_8은 각 경우에 독립적으로 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, -CN, -OH, $-NR_{13}R_{14}$, $-NH_2$, $-O(C_3-C_7)$시클로알킬, O-4원 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함), $-O(C_6-C_{10})$아릴, 또는 -O-5원 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함)이고, 이때 알콕시는 1 내지 3개의 R_{10}으로 임의로 치환되고, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 1 내지 3개의 R_{11}로 임의로 치환되거나; 또는

[1547] 2개의 R_8은 이들이 부착되는 원자와 함께, 2개의 R_{15}로 임의로 치환된, (C_4-C_7)시클로알킬, 또는 4 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~2개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하거나; 2개의 R_8은 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께 (C_6-C_{10})아릴, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함)을 형성하거나; 2개의 R_8은 이들이 부착되는 동일한 원자와 함께 =(O)를 형성하고;

[1548] 각각의 R_9는 각 경우에 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알콕시, 할로겐, (C_3-C_6)시클로알킬, -OH, -CN, $-NH_2$, 또는 $-NR_{13}R_{14}$이거나;

[1549] 2개의 R_9는 이들이 부착되는 원자와 함께, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, 할로겐, -OH, -CN, 및 $-NH_2$로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된, (C_4-C_7)시클로알킬, 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~2개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하거나; 2개의 R_9는 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께 (C_6-C_{10})아릴, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함)을 형성하고;

[1550] 각각의 R_{10}은 각 경우에 독립적으로 (C_3-C_7)시클로알킬, 4 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함), (C_6-C_{10})아릴, 및 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함)로부터 선택되고;

[1551] 각각의 R_{11}은 각 경우에 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알콕시, 할로겐, -OH, -CN, 및 $-NH_2$로부터 선택되고;

[1552] 각각의 R_{12}는 각 경우에 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알콕시, 할로겐, -OH, -CN, 또는 $-NH_2$이고;

[1553] 2개의 R_{12}는 이들이 부착되는 원자와 함께 (C_4-C_7)시클로알킬, 또는 4 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~2개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하고;

[1554] R_{13} 및 R_{14}는 각각 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, 4 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함), (C_6-C_{10})아릴, 및 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함)로부터 선택되고;

[1555] 2개의 R_{15}는 이들이 부착되는 원자와 함께 (C_4-C_7)시클로알킬, 또는 4 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~2개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하고;

[1556] m 및 m1은 각각 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

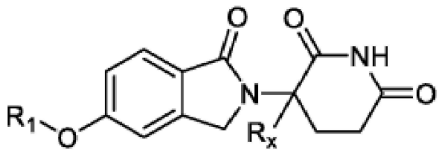
[1557] n1은 0, 1, 2, 또는 3이고;

[1558] 각각의 s 및 n은 독립적으로 1, 2, 또는 3이고, s + n은 4 이하임],

[1559] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체를 포함한다.

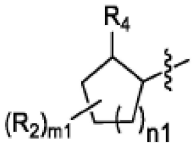
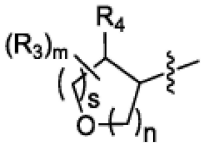
[1560] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 I을 갖는 화합물:

[1561] [화학식 I]

[1562] 

[1563] [식에서,

[1564] R_x는 H 또는 D이고;

[1565] R_1은  또는  이고;

[1566] 각각의 R_2는 각 경우에 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, 할로겐, -CN, -OH, 또는 $-NH_2$이거나;

[1567] 2개의 R_2는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 (C_3-C_7)시클로알킬, 또는 4 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하거나; 2개의 R_2는 인접한 탄소 원자 상에 있을 때 함께 페닐, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하거나; 또는

[1568] R_2 및 R_6은 이들이 부착되는 탄소 및 질소 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~2개의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하고, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, 할로겐, -OH, -CN, 및 $-NH_2$로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환됨)를 형성하고;

[1569] 각각의 R_3은 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, 할로겐, -OH, 또는 $-NH_2$이고;

[1570] R_4는 $-OR_5$ 또는 $-NR_6R_{6'}$이고;

[1571] R_5는 H, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, 5 또는 6원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함), (C_6-C_{10})아릴, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함)이고, 이때 알킬은 (C_6-C_{10})아릴, 및 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함)로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[1572] R_6 및 $R_{6'}$은 각각 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, 5 또는 6원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함), (C_6-C_{10})아릴, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함)이고, 이때 알킬은 1 내지 3개의 R_7로 임의로 치환되거나; 또는

[1573] R_6 및 $R_{6'}$은 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 4 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~2개의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하고, 1 내지 4개의 R_8로 임의로 치환됨)를 형성하거나; 또는

[1574] R_2 및 R_6은 이들이 부착되는 탄소 및 질소 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~2개의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하고, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, 할로겐, -OH, -CN, 및 $-NH_2$로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환됨)를 형성하고;

[1575] 각각의 R_7은 (C_3-C_7)시클로알킬, 4 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함), (C_6-C_{10})아릴, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함)이고, 이때 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 1 내지 4개의 R_9로 임의로 치환되고;

[1576] 각각의 R_8은 각 경우에 독립적으로 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, -CN, -OH, 또는 $-NH_2$이고, 이때 알콕시는 (C_3-C_7)시클로알킬, 4 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함), (C_6-C_{10})아릴, 및 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1~3개의 헤테로원자를 포함함)로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

[1577] 2개의 R_8은 이들이 부착되는 원자와 함께 (C_5-C_7)시클로알킬, 또는 4 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~2개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하고;

[1578] 각각의 R_9는 각 경우에 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, 할로겐, -OH, -CN, 또는 $-NH_2$이거나; 또는

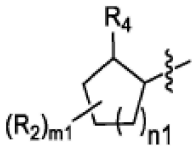
[1579] 2개의 R_9는 이들이 부착되는 원자와 함께, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, 할로겐, -OH, -CN, 및 $-NH_2$로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된, (C_5-C_7)시클로알킬, 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1~2개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하고;

[1580] m 및 m1은 각각 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

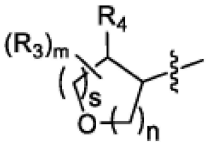
[1581] n1은 0, 1, 2, 또는 3이고;

[1582] 각각의 s 및 n은 독립적으로 1, 2, 또는 3이고, s + n은 4 이하임],

[1583] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체이다.

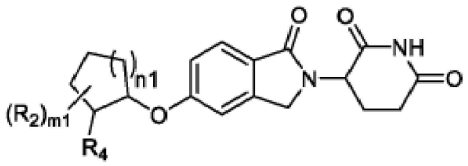
[1584] 일부 구현예에서, R_1은  이다.

[1585] 일부 구현예에서, n1은 0, 1, 또는 2이다. 일부 구현예에서, m1은 0이다. 일부 구현예에서, m1은 2이다.

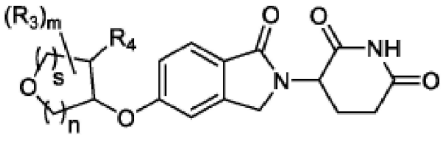
[1586] 일부 구현예에서, R_1은  이다. 일부 구현예에서, n 은 2이고, s는 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, m은 0 또는 1이다.

[1587] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 Ia 또는 화학식 Ib를 갖는 화합물:

[1588] [화학식 Ia]

[1589]  , 또는

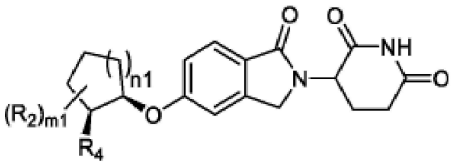
[1590] [화학식 Ib]

[1591]  ,

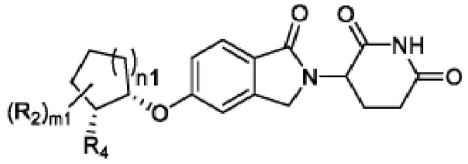
[1592] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체이다.

[1593] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 Ic, 화학식 Id, 화학식 Ie, 화학식 If, 화학식 Ig, 화학식 Ih, 화학식 Ii, 또는 화학식 Ij를 갖는 화합물:

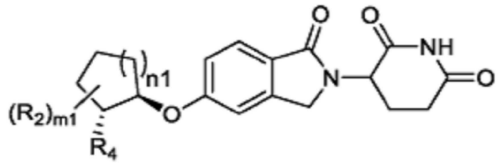
[1594] [화학식 Ic]

[1595]  ,

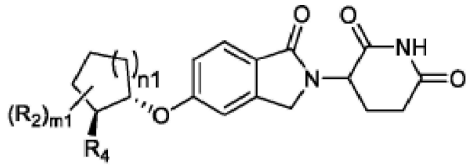
[1596] [화학식 Id]

[1597]  ,

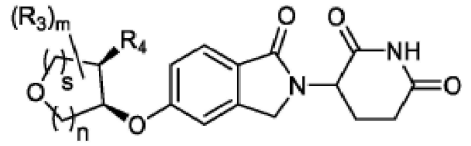
[1598] [화학식 Ie]

[1599]  ,

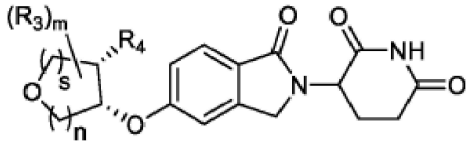
[1600] [화학식 If]

[1601]  ,

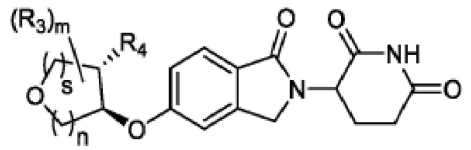
[1602] [화학식 Ig]

[1603]  ,

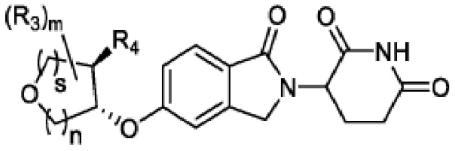
[1604] [화학식 Ih]

[1605]  ,

[1606] [화학식 Ii]

[1607]  , 또는

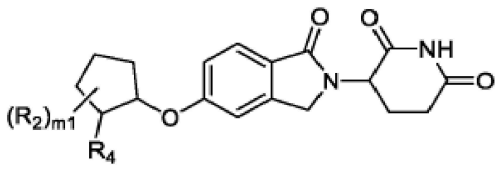
[1608] [화학식 Ij]

[1609]  ,

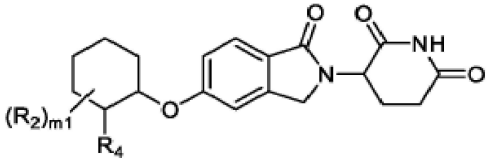
[1610] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체이다.

[1611] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 Ik, 화학식 Il, 화학식 Im, 화학식 In, 화학식 Io, 또는 화학식 Ip를 갖는 화합물:

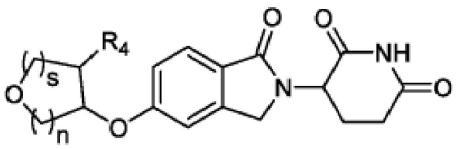
[1612] [화학식 Ik]

[1613]  ,

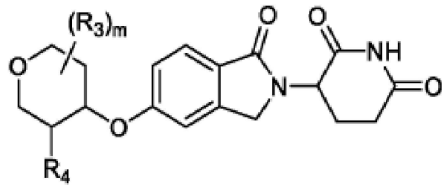
[1614] [화학식 Il]

[1615]  ,

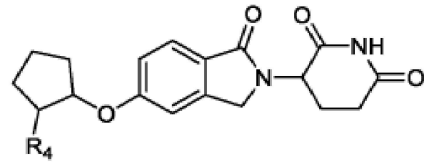
[1616] [화학식 Im]

[1617]  ,

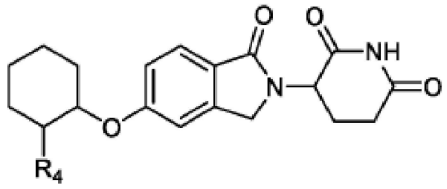
[1618] [화학식 In]

[1619]  ,

[1620] [화학식 Io]

[1621]  , 또는

[1622] [화학식 Ip]

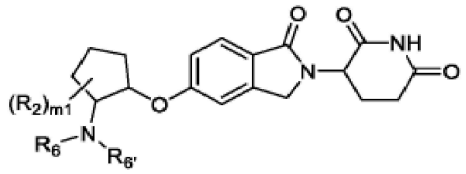
[1623]  ,

[1624] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체이다.

[1625] 일부 구현예에서, R_4는 $-OR_5$이다. 일부 구현예에서, R_4는 $-NR_6R_{6'}$이다.

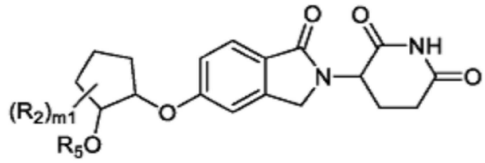
[1626] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 Iq, 화학식 Ir, 화학식 Is, 또는 화학식 It를 갖는 화합물:

[1627] [화학식 Iq]

[1628] 

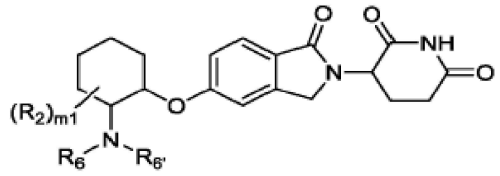
,

[1629] [화학식 Ir]

[1630] 

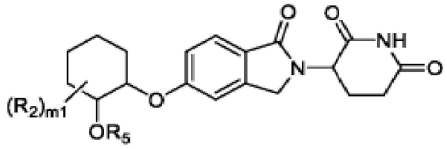
,

[1631] [화학식 Is]

[1632] 

, 또는

[1633] [화학식 It]

[1634] 

,

[1635] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체이다.

[1636] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[1637] 3-(5-(((1S,2S)-2-((2,2-디플루오로에틸)(에틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1638] 3-(5-(((1S,2R)-2-((2,2-디플루오로에틸)(에틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1639] 3-(5-(((1R,2S)-2-((2,2-디플루오로에틸)(에틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1640] 3-(5-(((1R,2R)-2-((2,2-디플루오로에틸)(에틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1641] 3-(5-((2-((2,2-디플루오로에틸)(에틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1642] 3-(5-(((1S,2R)-2-(벤질아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1643] 3-(5-(((1S,2S)-2-(벤질아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1644] 3-(5-(((1R,2S)-2-(벤질아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1645] 3-(5-(((1R,2R)-2-(벤질아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1646] 3-(5-((2-(벤질아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1647] 3-(5-((1-메틸옥타하니드로시클로펜타[b]피롤-6-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1648] 3-(5-(((1S,2S)-2-메톡시시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1649] 3-(5-(((1S,2R)-2-메톡시시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1650] 3-(5-(((1R,2S)-2-메톡시시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1651] 3-(5-(((1R,2R)-2-메톡시시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1652] 3-(5-((2-메톡시시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1653] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-하이드록시아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1654] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-하이드록시아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1655] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-하이드록시아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1656] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-하이드록시아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1657] 3-(5-((2-(3-하이드록시아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1658] 3-(5-(((1R,2R)-2-하이드록시시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1659] 3-(5-(((1R,2S)-2-하이드록시시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1660] 3-(5-(((1S,2R)-2-하이드록시시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1661] 3-(5-(((1S,2S)-2-하이드록시시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1662] 3-(5-((2-하이드록시시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1663] 3-(5-(((1S,2S)-2-(이소부틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1664] 3-(5-(((1S,2R)-2-(이소부틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1665] 3-(5-(((1R,2S)-2-(이소부틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1666] 3-(5-(((1R,2R)-2-(이소부틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1667] 3-(5-((2-(이소부틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1668] 3-(5-(((1S,2S)-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1669] 3-(5-(((1S,2S)-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1670] 3-(5-(((1R,2R)-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1671] 3-(5-(((1R,2S)-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1672] 3-(5-((2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1673] 3-(5-(((1S,2S)-2-(벤질옥시)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1674] 3-(5-(((1S,2R)-2-(벤질옥시)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1675] 3-(5-(((1R,2R)-2-(벤질옥시)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1676] 3-(5-(((1R,2S)-2-(벤질옥시)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1677] 3-(5-((2-(벤질옥시)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1678] 3-(5-(((1S,2R)-2-(디에틸아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1679] 3-(5-(((1S,2S)-2-(디에틸아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1680] 3-(5-(((1R,2S)-2-(디에틸아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1681] 3-(5-(((1R,2R)-2-(디에틸아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1682] 3-(5-((2-(디에틸아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1683] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-(((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1684] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-(((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-

일)피페리딘-2,6-디온;

[1685] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-(((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1686] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-(((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1687] 3-(1-옥소-5-((2-(((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1688] 3-(5-(((1S,2S)-2-아미노시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1689] 3-(5-(((1S,2R)-2-아미노시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1690] 3-(5-(((1R,2R)-2-아미노시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1691] 3-(5-(((1R,2S)-2-아미노시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1692] 3-(5-((2-아미노시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1693] 3-(5-(((1S,2S)-2-(디에틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1694] 3-(5-(((1S,2R)-2-(디에틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1695] 3-(5-(((1R,2R)-2-(디에틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1696] 3-(5-(((1R,2S)-2-(디에틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1697] 3-(5-((2-(디에틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1698] 3-(5-(((1S,2S)-2-아미노시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1699] 3-(5-(((1S,2R)-2-아미노시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1700] 3-(5-(((1R,2R)-2-아미노시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1701] 3-(5-(((1R,2S)-2-아미노시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1702] 3-(5-((2-아미노시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1703] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1704] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1705] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1706] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1707] 3-(5-((2-(3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1708] 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1709] 3-(5-(((1S,2R)-2-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1710] 3-(5-(((1R,2R)-2-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1711] 3-(5-(((1R,2S)-2-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1712] 3-(5-((2-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1713] 3-(5-(((1S,2S)-2-(8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1714] 3-(5-(((1S,2R)-2-(8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1715] 3-(5-(((1R,2R)-2-(8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1716] 3-(5-(((1R,2S)-2-(8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1717] 3-(5-((2-(8-옥사-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1718] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-페녹시시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1719] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-페녹시시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1720] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-페녹시시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1721] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-페녹시시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1722] 3-(1-옥소-5-((2-페녹시시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1723] 3-(5-(((1S,2S)-2-(벤질아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1724] 3-(5-(((1S,2R)-2-(벤질아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1725] 3-(5-(((1R,2R)-2-(벤질아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1726] 3-(5-(((1R,2S)-2-(벤질아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1727] 3-(5-((2-(벤질아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1728] 3-(5-(((3S,4S)-3-(벤질아미노)테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1729] 3-(5-(((3R,4S)-3-(벤질아미노)테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1730] 3-(5-(((3R,4R)-3-(벤질아미노)테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1731] 3-(5-(((3S,4R)-3-(벤질아미노)테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1732] 3-(5-((3-(벤질아미노)테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1733] 3-(5-(((1S,2S)-2-(벤질아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1734] 3-(5-(((1S,2R)-2-(벤질아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1735] 3-(5-(((1R,2R)-2-(벤질아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1736] 3-(5-(((1R,2S)-2-(벤질아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1737] 3-(5-((2-(벤질아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1738] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-(((R)-1-페닐에틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1739] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-(((R)-1-페닐에틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1740] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-(((R)-1-페닐에틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1741] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-(((R)-1-페닐에틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1742] 3-(1-옥소-5-((2-(((R)-1-페닐에틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1743] 3-(5-(((1S,2S)-2-(에틸(2-플루오로에틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1744] 3-(5-(((1S,2R)-2-(에틸(2-플루오로에틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1745] 3-(5-(((1R,2R)-2-(에틸(2-플루오로에틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1746] 3-(5-(((1R,2S)-2-(에틸(2-플루오로에틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1747] 3-(5-((2-(에틸(2-플루오로에틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1748] 3-(5-(((1S,2S)-2-(에틸(이소프로필)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1749] 3-(5-(((1S,2R)-2-(에틸(이소프로필)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1750] 3-(5-(((1R,2R)-2-(에틸(이소프로필)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1751] 3-(5-(((1R,2S)-2-(에틸(이소프로필)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1752] 3-(5-((2-(에틸(이소프로필)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1753] 3-(5-(((1S,2S)-2-메톡시시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1754] 3-(5-(((1S,2R)-2-메톡시시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1755] 3-(5-(((1R,2R)-2-메톡시시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1756] 3-(5-(((1R,2S)-2-메톡시시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1757] 3-(5-((2-메톡시시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1758] 3-(5-(((1S,2S)-2-하이드록시시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1759] 3-(5-(((1S,2R)-2-하이드록시시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1760] 3-(5-(((1R,2R)-2-하이드록시시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1761] 3-(5-(((1R,2S)-2-하이드록시시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1762] 3-(5-((2-하이드록시시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1763] 3-(5-(((1S,2S)-2-(에틸아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1764] 3-(5-(((1S,2R)-2-(에틸아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1765] 3-(5-(((1R,2R)-2-(에틸아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1766] 3-(5-(((1R,2S)-2-(에틸아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1767] 3-(5-((2-(에틸아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1768] 3-(5-(((1S,2S)-2-(비스(시클로프로필메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1769] 3-(5-(((1R,2S)-2-(비스(시클로프로필메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1770] 3-(5-(((1R,2R)-2-(비스(시클로프로필메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1771] 3-(5-(((1S,2R)-2-(비스(시클로프로필메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1772] 3-(5-((2-(비스(시클로프로필메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1773] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-(피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1774] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-(피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1775] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-(피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1776] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-(피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1777] 3-(1-옥소-5-((2-(피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1778] 3-(5-(((1S,2S)-2-모폴리노시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1779] 3-(5-(((1S,2R)-2-모폴리노시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1780] 3-(5-(((1R,2R)-2-모폴리노시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1781] 3-(5-(((1R,2S)-2-모폴리노시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1782] 3-(5-((2-모폴리노시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1783] 3-(5-(((1S,2S)-2-(디벤질아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1784] 3-(5-(((1S,2R)-2-(디벤질아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1785] 3-(5-(((1R,2R)-2-(디벤질아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1786] 3-(5-(((1R,2S)-2-(디벤질아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1787] 3-(5-((2-(디벤질아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1788] *시스*-3-(5-((2-(디에틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1789] *트랜스*-3-(5-((2-(디에틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1790] 3-(5-(((1S,2S)-2-(메틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1791] 3-(5-(((1S,2R)-2-(메틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1792] 3-(5-(((1R,2R)-2-(메틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1793] 3-(5-(((1R,2S)-2-(메틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1794] 3-(5-((2-(메틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1795] 1-((1S,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로펜틸)-4-메틸피페리딘-4-카보니트릴;

[1796] 1-((1R,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로펜틸)-4-메틸피페리딘-4-카보니트릴;

[1797] 1-((1R,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로펜틸)-4-메틸피페리딘-4-카보니트릴;

[1798] 1-((1S,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로펜틸)-4-메틸피페리딘-4-카보니트릴;

[1799] 1-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로펜틸)-4-메틸피페리딘-4-카보니트릴;

[1800] 3-(5-(((1S,2S)-2-(벤질(메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1801] 3-(5-(((1S,2R)-2-(벤질(메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1802] 3-(5-(((1R,2R)-2-(벤질(메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1803] 3-(5-(((1R,2S)-2-(벤질(메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1804] 3-(5-((2-(벤질(메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1805] 3-(5-(((3S,4S)-3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1806] 3-(5-(((3R,4S)-3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1807] 3-(5-(((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1808] 3-(5-(((3S,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1809] 3-(5-((3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1810] 3-(5-((1S,2S)-2-(벤질아미노)시클로부톡시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1811] 3-(5-((1R,2R)-2-(벤질아미노)시클로부톡시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1812] 3-(5-((1S,2R)-2-(벤질아미노)시클로부톡시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1813] 3-(5-((1R,2S)-2-(벤질아미노)시클로부톡시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1814] 3-(5-(2-(벤질아미노)시클로부톡시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1815] 3-(5-(((3R,4S)-4-아미노테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1816] 3-(5-(((3R,4R)-4-아미노테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1817] 3-(5-(((3S,4R)-4-아미노테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1818] 3-(5-(((3S,4S)-4-아미노테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1819] 3-(5-((4-아미노테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1820] 3-(5-(((3R,4S)-4-(디에틸아미노)테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1821] 3-(5-(((3R,4R)-4-(디에틸아미노)테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1822] 3-(5-(((3S,4R)-4-(디에틸아미노)테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1823] 3-(5-(((3S,4S)-4-(디에틸아미노)테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1824] 3-(5-((4-(디에틸아미노)테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1825] 3-(5-(((1S,2S)-2-(에틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1826] 3-(5-(((1S,2R)-2-(에틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1827] 3-(5-(((1R,2R)-2-(에틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1828] 3-(5-(((1R,2S)-2-(에틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1829] 3-(5-((2-(에틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1830] 4-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)벤조니트릴;

[1831] 4-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)벤조니트릴;

[1832] 4-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)벤조니트릴;

[1833] 4-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)벤조니트릴;

[1834] 4-(((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)벤조니트릴;

[1835] 3-(5-((1S,2S)-2-(디에틸아미노)시클로부톡시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1836] 3-(5-((1R,2S)-2-(디에틸아미노)시클로부톡시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1837] 3-(5-((1R,2R)-2-(디에틸아미노)시클로부톡시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1838] 3-(5-((1S,2R)-2-(디에틸아미노)시클로부톡시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1839] 3-(5-(2-(디에틸아미노)시클로부톡시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1840] 3-(5-(((1S,2S)-2-(에틸((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1841] 3-(5-(((1S,2R)-2-(에틸((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1842] 3-(5-(((1R,2R)-2-(에틸((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1843] 3-(5-(((1R,2S)-2-(에틸((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1844] 3-(5-((2-(에틸((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1845] 3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)벤조니트릴;

[1846] 3-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)벤조니트릴;

[1847] 3-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)벤조니트릴;

[1848] 3-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)벤조니트릴;

[1849] 3-(((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)벤조니트릴;

[1850] 3-(5-(((1S,2S)-2-(이소프로필아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1851] 3-(5-(((1S,2R)-2-(이소프로필아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1852] 3-(5-(((1R,2S)-2-(이소프로필아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1853] 3-(5-(((1R,2R)-2-(이소프로필아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1854] 3-(5-((2-(이소프로필아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1855] 2-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)벤조니트릴;

[1856] 2-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)벤조니트릴;

[1857] 2-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)벤조니트릴;

[1858] 2-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)벤조니트릴;

[1859] 2-(((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)벤조니트릴;

[1860] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1861] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1862] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1863] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1864] 3-(5-((2-(((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1865] 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1866] 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1867] 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1868] 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1869] 3-(5-((2-(4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1870] 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1871] 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1872] 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1873] 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1874] 3-(5-((2-(4-하이드록시-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1875] 1-((1S,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로펜틸)-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-4-카보니트릴;

[1876] 1-((1R,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로펜틸)-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-4-카보니트릴;

[1877] 1-((1R,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로펜틸)-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-4-카보니트릴;

[1878] 1-((1S,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로펜틸)-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-4-카보니트릴;

[1879] 1-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로펜틸)-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-4-카보니트릴;

[1880] 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1881] 3-(5-(((1S,2R)-2-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1882] 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1883] 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1884] 3-(5-((2-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1885] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1886] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1887] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1888] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1889] 3-(1-옥소-5-((2-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1890] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2-디플루오로에톡시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1891] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2,2-디플루오로에톡시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1892] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2,2-디플루오로에톡시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1893] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2,2-디플루오로에톡시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1894] 3-(5-((2-(3-(2,2-디플루오로에톡시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1895] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(시클로프로필메톡시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1896] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(시클로프로필메톡시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1897] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(시클로프로필메톡시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1898] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(시클로프로필메톡시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1899] 3-(5-((2-(3-(시클로프로필메톡시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1900] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(벤질옥시)아제틴-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1901] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(벤질옥시)아제틴-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1902] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(벤질옥시)아제틴-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1903] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(벤질옥시)아제틴-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1904] 3-(5-((2-(3-(벤질옥시)아제틴-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1905] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-이소프로폭시아제티딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1906] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-이소프로폭시아제티딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1907] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-이소프로폭시아제티딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1908] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-이소프로폭시아제티딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1909] 3-(5-((2-(3-이소프로폭시아제티딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1910] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-에톡시아제티딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1911] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-에톡시아제티딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1912] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-에톡시아제티딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1913] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-에톡시아제티딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1914] 3-(5-((2-(3-에톡시아제티딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1915] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(벤질옥시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1916] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(벤질옥시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1917] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(벤질옥시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1918] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(벤질옥시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1919] 3-(5-((2-(3-(벤질옥시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1920] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-에톡시아제티딘-1-일)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1921] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-에톡시아제티딘-1-일)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1922] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-에톡시아제티딘-1-일)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1923] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-에톡시아제티딘-1-일)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1924] 3-(5-((2-(3-에톡시아제티딘-1-일)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1925] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3,3-디플루오로시클로부톡시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1926] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(3,3-디플루오로시클로부톡시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1927] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(3,3-디플루오로시클로부톡시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1928] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(3,3-디플루오로시클로부톡시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1929] 3-(5-((2-(3-(3,3-디플루오로시클로부톡시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1930] 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1931] 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1932] 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1933] 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1934] 3-(5-((2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1935] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-(4-옥소피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1936] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1937] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1938] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1939] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1940] 3-(5-((2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1941] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1942] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1943] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1944] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1945] 3-(5-((2-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1946] 3-(5-(((1S,2S)-2-(이소부틸아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1947] 3-(5-(((1S,2R)-2-(이소부틸아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1948] 3-(5-(((1R,2R)-2-(이소부틸아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1949] 3-(5-(((1R,2S)-2-(이소부틸아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1950] 3-(5-((2-(이소부틸아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1951] 3-(5-(((1S,2S)-2-(에틸(메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1952] 3-(5-(((1S,2R)-2-(에틸(메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1953] 3-(5-(((1R,2R)-2-(에틸(메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1954] 3-(5-(((1R,2S)-2-(에틸(메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1955] 3-(5-((2-(에틸(메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1956] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-((3aR,6aS)-테트라하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤-5(3H)-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1957] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-((3aR,6aS)-테트라하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤-5(3H)-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1958] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-((3aR,6aS)-테트라하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤-5(3H)-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1959] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-((3aR,6aS)-테트라하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤-5(3H)-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1960] 3-(1-옥소-5-((2-((3aR,6aS)-테트라하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤-5(3H)-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1961] 3-(1-옥소-5-((2-(테트라하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤-5(3H)-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1962] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-((피리딘-2-일메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1963] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-((피리딘-2-일메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1964] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-((피리딘-2-일메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1965] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-((피리딘-2-일메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1966] 3-(1-옥소-5-((2-((피리딘-2-일메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1967] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-(피롤리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1968] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-(피롤리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1969] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-(피롤리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1970] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-(피롤리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1971] 3-(1-옥소-5-((2-(피롤리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1972] 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1973] 3-(5-(((1S,2R)-2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1974] 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1975] 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1976] 3-(5-((2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1977] 3-(5-(((1S,2S)-2-(비스((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1978] 3-(5-(((1S,2R)-2-(비스((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1979] 3-(5-(((1R,2R)-2-(비스((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1980] 3-(5-(((1R,2S)-2-(비스((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1981] 3-(5-((2-(비스((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1982] 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1983] 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1984] 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1985] 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1986] 3-(5-((2-(4-메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1987] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1988] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1989] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1990] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1991] 3-(1-옥소-5-((2-((피리딘-3-일메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1992] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-((피리딘-4-일메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1993] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-((피리딘-4-일메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1994] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-((피리딘-4-일메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1995] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-((피리딘-4-일메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1996] 3-(1-옥소-5-((2-((피리딘-4-일메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1997] 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1998] 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[1999] 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2000] 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2001] 3-(5-((2-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2002] 3-(5-(((1S,2S)-2-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2003] 3-(5-(((1S,2R)-2-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2004] 3-(5-(((1R,2R)-2-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2005] 3-(5-(((1R,2S)-2-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2006] 3-(5-((2-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2007] 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-메톡시피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2008] 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-메톡시피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2009] 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-메톡시피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2010] 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-메톡시피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2011] 3-(5-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2012] 3-(5-(((1S,2S)-2-(에틸(옥세탄-3-일메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2013] 3-(5-(((1S,2R)-2-(에틸(옥세탄-3-일메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2014] 3-(5-(((1R,2R)-2-(에틸(옥세탄-3-일메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2015] 3-(5-(((1R,2S)-2-(에틸(옥세탄-3-일메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2016] 3-(5-((2-(에틸(옥세탄-3-일메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2017] 3-(5-(((1S,2S)-2-(이소인돌린-2-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2018] 3-(5-(((1S,2R)-2-(이소인돌린-2-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2019] 3-(5-(((1R,2R)-2-(이소인돌린-2-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2020] 3-(5-(((1R,2S)-2-(이소인돌린-2-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2021] 3-(5-((2-(이소인돌린-2-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2022] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2023] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2024] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2025] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2026] 3-(5-((2-(3-메톡시아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2027] 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-에톡시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2028] 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-에톡시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2029] 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-에톡시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2030] 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-에톡시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2031] 3-(5-((2-(4-에톡시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2032] 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1R,4S)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2033] 3-(5-(((1S,2R)-2-((((1R,4R)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2034] 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1R,4R)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2035] 3-(5-(((1R,2S)-2-((((1R,4S)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2036] 3-(5-((2-((((1R,4R)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2037] 3-(5-((2-(((4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2038] (1S,4R)-4-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로펜틸)아미노)메틸)시클로헥산-1-카보니트릴;

[2039] (1R,4r)-4-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로펜틸)아미노)메틸)시클로헥산-1-카보니트릴;

[2040] (1R,4r)-4-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로펜틸)아미노)메틸)시클로헥산-1-카보니트릴;

[2041] (1S,4r)-4-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로펜틸)아미노)메틸)시클로헥산-1-카보니트릴;

[2042] (1r,4r)-4-(((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로펜틸)아미노)메틸)시클로헥산-1-카보니트릴;

[2043] 4-(((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로펜틸)아미노)메틸)시클로헥산-1-카보니트릴;

[2044] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2045] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2046] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2047] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2048] 3-(5-((2-(((4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2049] 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2050] 3-(5-(((1S,2R)-2-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2051] 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2052] 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2053] 3-(5-((2-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2054] 3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로펜틸)(에틸)아미노)메틸)-1-메틸시클로부탄-1-카보니트릴;

[2055] (1S,3R)-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로펜틸)(에틸)아미노)메틸)-1-메틸시클로부탄-1-카보니트릴;

[2056] (1R,3S)-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로펜틸)(에틸)아미노)메틸)-1-메틸시클로부탄-1-카보니트릴;

[2057] *트랜스*-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로펜틸)(에틸)아미노)메틸)-1-메틸시클로부탄-1-카보니트릴;

[2058] *시스*-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로펜틸)(에틸)아미노)메틸)-1-메틸시클로부탄-1-카보니트릴;

[2059] 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-플루오로피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2060] 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-플루오로피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2061] 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-플루오로피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2062] 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-플루오로피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2063] 3-(5-((2-(4-플루오로피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2064] 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,5-옥사조칸-5-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2065] 3-(5-(((1S,2R)-2-(1,5-옥사조칸-5-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2066] 3-(5-(((1R,2R)-2-(1,5-옥사조칸-5-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2067] 3-(5-(((1R,2S)-2-(1,5-옥사조칸-5-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2068] 3-(5-((2-(1,5-옥사조칸-5-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2069] 3-(5-((2-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2070] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2071] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2072] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2073] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2074] 3-(5-(((1S,2S)-2-(에틸(((1R,4S)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2075] 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1R,4S)-4-메톡시시클로헥실)메틸)(메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2076] *트랜스*-3-(5-((2-(디에틸아미노)-4,4-디메틸시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2077] *시스*-3-(5-((2-(디에틸아미노)-4,4-디메틸시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2078] 3-(5-((2-(디에틸아미노)-4,4-디메틸시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2079] 3-(5-(((1R,2S)-2-(디에틸아미노)-4,4-디메틸시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2080] 3-(5-(((1R,2R)-2-(디에틸아미노)-4,4-디메틸시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2081] 3-(5-(((1S,2R)-2-(디에틸아미노)-4,4-디메틸시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2082] 3-(5-(((1S,2S)-2-(디에틸아미노)-4,4-디메틸시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2083] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4,4-디플루오로시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2084] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((4,4-디플루오로시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2085] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((4,4-디플루오로시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2086] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((4,4-디플루오로시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2087] 3-(5-((2-(((4,4-디플루오로시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2088] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1H-인돌-5-일)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2089] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1H-인돌-5-일)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2090] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1H-인돌-5-일)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2091] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1H-인돌-5-일)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2092] 3-(5-((2-(((1H-인돌-5-일)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2093] 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-(tert-부톡시)피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2094] 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-(tert-부톡시)피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2095] 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-(tert-부톡시)피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2096] 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-(tert-부톡시)피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2097] 3-(5-((2-(4-(tert-부톡시)피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2098] 3-(5-((2-(2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2099] 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2100] 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2101] 3-(5-(((1S,2R)-2-(2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2102] 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2103] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-클로로페녹시)아제틴-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2104] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2-클로로페녹시)아제틴-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2105] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2-클로로페녹시)아제틴-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2106] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2-클로로페녹시)아제틴-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2107] 3-(5-((2-(3-(2-클로로페녹시)아제틴-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2108] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-메톡시페녹시)아제틴-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2109] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2-메톡시페녹시)아제틴-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2110] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2-메톡시페녹시)아제틴-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2111] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2-메톡시페녹시)아제틴-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2112] 3-(5-((2-(3-(2-메톡시페녹시)아제틴-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2113] 3-(5-((2-(6-아자스피로[3.5]노난-6-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2114] 3-(5-(((1S,2R)-2-(6-아자스피로[3.5]노난-6-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2115] 3-(5-(((1R,2R)-2-(6-아자스피로[3.5]노난-6-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2116] 3-(5-(((1R,2S)-2-(6-아자스피로[3.5]노난-6-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2117] 3-(5-(((1S,2S)-2-(6-아자스피로[3.5]노난-6-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2118] 3-(5-(((1S,2S)-2-(에틸(((1S,3R)-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-

일)피페리딘-2,6-디온;

[2119] 3-(5-(((1S,2R)-2-(에틸(((1s,3S)-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2120] 3-(5-(((1R,2R)-2-(에틸(((1s,3S)-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2121] 3-(5-(((1R,2S)-2-(에틸(((1s,3R)-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2122] 3-(5-((2-(에틸(((1s,3s)-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2123] 3-(5-(((1S,2S)-2-(디에틸아미노)-4,4-디메틸시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2124] 3-(5-(((1S,2R)-2-(디에틸아미노)-4,4-디메틸시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2125] 3-(5-(((1R,2R)-2-(디에틸아미노)-4,4-디메틸시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2126] 3-(5-(((1R,2S)-2-(디에틸아미노)-4,4-디메틸시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2127] 3-(5-((2-(디에틸아미노)-4,4-디메틸시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2128] 3-(5-(((1S,2S)-2-(에틸(((1R,3S)-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2129] 3-(5-(((1S,2R)-2-(에틸(((1r,3R)-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2130] 3-(5-(((1R,2R)-2-(에틸(((1r,3R)-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2131] 3-(5-(((1R,2S)-2-(에틸(((1r,3S)-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2132] 3-(5-((2-(에틸(((1r,3r)-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2133] 3-(5-((2-(8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸-2-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2134] 3-(5-(((1R,2S)-2-(8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸-2-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2135] 3-(5-(((1R,2R)-2-(8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸-2-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2136] 3-(5-(((1S,2R)-2-(8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸-2-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2137] 3-(5-(((1S,2S)-2-(8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸-2-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2138] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-티오모폴리노시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2139] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-티오모폴리노시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2140] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-티오모폴리노시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2141] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-티오모폴리노시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2142] 3-(1-옥소-5-((2-티오모폴리노시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2143] 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,4-옥사제판-4-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2144] 3-(5-(((1S,2R)-2-(1,4-옥사제판-4-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2145] 3-(5-(((1R,2R)-2-(1,4-옥사제판-4-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2146] 3-(5-(((1R,2S)-2-(1,4-옥사제판-4-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2147] 3-(5-((2-(1,4-옥사제판-4-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2148] 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-이소프로폭시피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2149] 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-이소프로폭시피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2150] 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-이소프로폭시피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2151] 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-이소프로폭시피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2152] 3-(5-((2-(4-이소프로폭시피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2153] 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-(시클로프로필메톡시)피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2154] 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-(시클로프로필메톡시)피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2155] 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-(시클로프로필메톡시)피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2156] 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-(시클로프로필메톡시)피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2157] 3-(5-((2-(4-(시클로프로필메톡시)피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2158] 3-(5-(((1S,2S)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-옥타하이드로-2H-4,7-에폭시이소인돌-2-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2159] 3-(5-(((1S,2R)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-옥타하이드로-2H-4,7-에폭시이소인돌-2-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2160] 3-(5-(((1R,2R)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-옥타하이드로-2H-4,7-에폭시이소인돌-2-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2161] 3-(5-(((1R,2S)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-옥타하이드로-2H-4,7-에폭시이소인돌-2-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2162] 3-(5-((2-((3aR,4R,7S,7aS)-옥타하이드로-2H-4,7-에폭시이소인돌-2-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2163] 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-에톡시피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2164] 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-에톡시피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2165] 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-에톡시피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2166] 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-에톡시피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2167] 3-(5-((2-(4-에톡시피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2168] 3-(5-(((1S,2S)-2-(7,8-디하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2169] 3-(5-(((1S,2R)-2-(7,8-디하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2170] 3-(5-(((1R,2R)-2-(7,8-디하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2171] 3-(5-(((1R,2S)-2-(7,8-디하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘

-2,6-디온;

[2172] 3-(5-((2-(7,8-디하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2173] 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1S,4R)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2174] 3-(5-(((1S,2R)-2-((((1s,4S)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2175] 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1s,4S)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2176] 3-(5-(((1R,2S)-2-((((1s,4R)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2177] 3-(5-((2-((((1s,4s)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2178] 3-(5-(((1S,2S)-2-((R)-3-메톡시피롤리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2179] 3-(5-(((1S,2R)-2-((R)-3-메톡시피롤리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2180] 3-(5-(((1R,2R)-2-((R)-3-메톡시피롤리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2181] 3-(5-(((1R,2S)-2-((R)-3-메톡시피롤리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2182] 3-(5-((2-((R)-3-메톡시피롤리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2183] 3-(5-(((1S,2S)-2-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2184] 3-(5-(((1S,2R)-2-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2185] 3-(5-(((1R,2R)-2-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2186] 3-(5-(((1R,2S)-2-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2187] 3-(5-((2-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2188] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3,3-디플루오로시클로부틸)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2189] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3,3-디플루오로시클로부틸)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2190] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3,3-디플루오로시클로부틸)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2191] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3,3-디플루오로시클로부틸)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2192] 3-(5-((2-(((3,3-디플루오로시클로부틸)메틸)아미노)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2193] 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-(디플루오로메톡시)피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2194] 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-(디플루오로메톡시)피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2195] 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-(디플루오로메톡시)피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2196] 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-(디플루오로메톡시)피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-

2,6-디온;

[2197] 3-(5-((2-(4-(디플루오로메톡시)피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2198] 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,3-디하이드로-2H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2199] 3-(5-(((1S,2R)-2-(1,3-디하이드로-2H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2200] 3-(5-(((1R,2R)-2-(1,3-디하이드로-2H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2201] 3-(5-(((1R,2S)-2-(1,3-디하이드로-2H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2202] 3-(5-((2-(1,3-디하이드로-2H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2203] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-(프로필아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2204] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-(프로필아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2205] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-(프로필아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2206] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-(프로필아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2207] 3-(1-옥소-5-((2-(프로필아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2208] 3-(5-(((1S,2S)-2-(디프로필아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2209] 3-(5-(((1S,2R)-2-(디프로필아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2210] 3-(5-(((1R,2R)-2-(디프로필아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2211] 3-(5-(((1R,2S)-2-(디프로필아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2212] 3-(5-((2-(디프로필아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2213] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-((피리딘-4-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2214] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-((피리딘-4-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2215] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-((피리딘-4-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2216] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-((피리딘-4-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2217] 3-(1-옥소-5-((2-((피리딘-4-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2218] 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2219] 3-(5-(((1S,2R)-2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2220] 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2221] 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2222] 3-(5-((2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2223] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2224] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2225] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2226] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-((피리딘-3-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2227] 3-(1-옥소-5-((2-((피리딘-3-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2228] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2229] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2230] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2231] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2232] 3-(5-((2-(((1-에틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2233] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2234] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2235] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2236] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2237] 3-(5-((2-(((1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2238] 3-(5-(((1S,2S)-2-(에틸(메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2239] 3-(5-(((1S,2R)-2-(에틸(메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2240] 3-(5-(((1R,2R)-2-(에틸(메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2241] 3-(5-(((1R,2S)-2-(에틸(메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2242] 3-(5-((2-(에틸(메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2243] 3-(5-(((1S,2S)-2-(디메틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2244] 3-(5-(((1S,2R)-2-(디메틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2245] 3-(5-(((1R,2R)-2-(디메틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2246] 3-(5-(((1R,2S)-2-(디메틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2247] 3-(5-((2-(디메틸아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2248] 3-(5-(((1S,2S)-2-((옥세탄-3-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2249] 3-(5-(((1S,2R)-2-((옥세탄-3-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2250] 3-(5-(((1R,2R)-2-((옥세탄-3-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2251] 3-(5-(((1R,2S)-2-((옥세탄-3-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2252] 3-(5-((2-((옥세탄-3-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2253] 3-(5-(((1S,2S)-2-((2-하이드록시에틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2254] 3-(5-(((1S,2R)-2-((2-하이드록시에틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2255] 3-(5-(((1R,2R)-2-((2-하이드록시에틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2256] 3-(5-(((1R,2S)-2-((2-하이드록시에틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2257] 3-(5-((2-((2-하이드록시에틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2258] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-(피롤리딘-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2259] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-(피롤리딘-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2260] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-(피롤리딘-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2261] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-(피롤리딘-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2262] 3-(1-옥소-5-((2-(피롤리딘-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2263] 3-(5-(((1S,2S)-2-모폴리노시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2264] 3-(5-(((1S,2R)-2-모폴리노시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2265] 3-(5-(((1R,2R)-2-모폴리노시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2266] 3-(5-(((1R,2S)-2-모폴리노시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2267] 3-(5-((2-모폴리노시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2268] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-((피리딘-2-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2269] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-((피리딘-2-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2270] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-((피리딘-2-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2271] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-((피리딘-2-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2272] 3-(1-옥소-5-((2-((피리딘-2-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2273] 3-(5-(((1S,2S)-2-((3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2274] 3-(5-(((1S,2R)-2-((3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2275] 3-(5-(((1R,2R)-2-((3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2276] 3-(5-(((1R,2S)-2-((3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2277] 3-(5-((2-((3-하이드록시-3-메틸부틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2278] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2279] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2280] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2281] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2282] 3-(5-((2-(((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2283] 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2284] 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2285] 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2286] 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2287] 3-(5-((2-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2288] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2289] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2290] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2291] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2292] 3-(5-((2-(3-메톡시아제티딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2293] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((6-메틸피리딘-2-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2294] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((6-메틸피리딘-2-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2295] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((6-메틸피리딘-2-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2296] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((6-메틸피리딘-2-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2297] 3-(5-((2-(((6-메틸피리딘-2-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2298] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((5-메톡시피리딘-2-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2299] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((5-메톡시피리딘-2-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2300] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((5-메톡시피리딘-2-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2301] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((5-메톡시피리딘-2-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2302] 3-(5-((2-(((5-메톡시피리딘-2-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2303] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2304] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2305] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2306] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2307] 3-(5-((2-(((6-메톡시피리딘-3-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2308] 3-(5-(((1S,2S)-2-((2-하이드록시-2-메틸프로필)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2309] 3-(5-(((1S,2R)-2-((2-하이드록시-2-메틸프로필)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2310] 3-(5-(((1R,2R)-2-((2-하이드록시-2-메틸프로필)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2311] 3-(5-(((1R,2S)-2-((2-하이드록시-2-메틸프로필)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2312] 3-(5-((2-((2-하이드록시-2-메틸프로필)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2313] 3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)-1-메틸시클로부탄-1-카보니트릴;

[2314] 3-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)-1-메틸시클로부탄-1-카보니트릴;

[2315] 3-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)-1-메틸시클로부탄-1-카보니트릴;

[2316] 3-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)-1-메틸시클로부탄-1-카보니트릴;

[2317] 3-(((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)-1-메틸시클로부탄-1-카보니트릴;

[2318] (1S,3R)-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)-1-메틸시클로부탄-1-카보니트릴;

[2319] (1R,3R)-3-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)-1-메틸시클로부탄-1-카보니트릴;

[2320] (1R,3R)-3-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)-1-메틸시클로부탄-1-카보니트릴;

[2321] (1S,3r)-3-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)-1-메틸시클로부탄-1-카보니트릴;

[2322] (1r,3r)-3-(((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)-1-메틸시클로부탄-1-카보니트릴;

[2323] (1R,3S)-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)-1-메틸시클로부탄-1-카보니트릴;

[2324] (1S,3s)-3-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)-1-메틸시클로부탄-1-카보니트릴;

[2325] (1S,3s)-3-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)-1-메틸시클로부탄-1-카보니트릴;

[2326] (1R,3s)-3-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)-1-메틸시클로부탄-1-카보니트릴;

[2327] (1s,3s)-3-(((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)-1-메틸시클로부탄-1-카보니트릴;

[2328] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-(피페리딘-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2329] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-(피페리딘-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2330] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-(피페리딘-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2331] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-(피페리딘-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2332] 3-(1-옥소-5-((2-(피페리딘-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2333] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페

리딘-2,6-디온;

[2334] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2335] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2336] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2337] 3-(1-옥소-5-((2-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2338] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2339] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2340] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2341] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2342] 3-(5-((2-(((3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2343] 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1S,3R)-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2344] 3-(5-(((1S,2R)-2-((((1s,3S)-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2345] 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1s,3S)-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2346] 3-(5-(((1R,2S)-2-((((1s,3R)-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2347] 3-(5-((2-((((1s,3s)-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2348] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((*시스*-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2349] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((*시스*-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2350] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((*시스*-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2351] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((*시스*-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2352] 3-(5-((2-(((*시스*-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2353] 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1R,3S)-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2354] 3-(5-(((1S,2R)-2-((((1s,3S)-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2355] 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1s,3S)-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2356] 3-(5-(((1R,2S)-2-((((1s,3R)-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2357] 3-(5-((2-((((1s,3s)-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2358] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((*트랜스*-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2359] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((*트랜스*-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2360] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((*트랜스*-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2361] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((*트랜스*-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2362] 3-(5-((2-(((*트랜스*-3-메톡시시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2363] 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1r,4S)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2364] 3-(5-(((1S,2R)-2-((((1r,4R)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2365] 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1r,4R)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2366] 3-(5-(((1R,2S)-2-((((1r,4S)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2367] 3-(5-((2-((((1r,4r)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2368] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2369] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2370] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2371] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2372] 3-(5-((2-(((4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2373] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-((피리미딘-5-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2374] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-((피리미딘-5-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2375] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-((피리미딘-5-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2376] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-((피리미딘-5-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2377] 3-(1-옥소-5-((2-((피리미딘-5-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2378] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-((2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2379] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-((2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2380] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-((2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2381] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-((2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2382] 3-(1-옥소-5-((2-((2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2383] 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2384] 3-(5-(((1S,2R)-2-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2385] 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2386] 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2387] 3-(5-((2-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2388] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-메톡시테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2389] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((4-메톡시테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2390] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((4-메톡시테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2391] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((4-메톡시테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2392] 3-(5-((2-(((4-메톡시테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2393] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((2,2-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2394] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((2,2-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2395] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((2,2-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2396] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((2,2-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2397] 3-(5-((2-(((2,2-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2398] 3-(5-(((1S,2S)-2-((7-옥사스피로[3.5]노난-2-일)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2399] 3-(5-(((1S,2R)-2-((7-옥사스피로[3.5]노난-2-일)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-

2,6-디온;

[2400] 3-(5-(((1R,2R)-2-((7-옥사스피로[3.5]노난-2-일)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2401] 3-(5-(((1R,2S)-2-((7-옥사스피로[3.5]노난-2-일)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2402] 3-(5-((2-((7-옥사스피로[3.5]노난-2-일)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2403] 1-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)시클로부탄-1-카보니트릴;

[2404] 1-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)시클로부탄-1-카보니트릴;

[2405] 1-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)시클로부탄-1-카보니트릴;

[2406] 1-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)시클로부탄-1-카보니트릴;

[2407] 1-(((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)시클로부탄-1-카보니트릴;

[2408] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-클로로페녹시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2409] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2-클로로페녹시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2410] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2-클로로페녹시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2411] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2-클로로페녹시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2412] 3-(5-((2-(3-(2-클로로페녹시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2413] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-메톡시페녹시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2414] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2-메톡시페녹시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2415] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2-메톡시페녹시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2416] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2-메톡시페녹시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2417] 3-(5-((2-(3-(2-메톡시페녹시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2418] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-((피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2419] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-((피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2420] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-((피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2421] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-((피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페

리딘-2,6-디온;

[2422] 3-(1-옥소-5-((2-((피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일메틸)아미노)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2423] 3-(5-(((1S,2S)-2-((4,4-디플루오로시클로헥실)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2424] 3-(5-(((1S,2R)-2-((4,4-디플루오로시클로헥실)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2425] 3-(5-(((1R,2R)-2-((4,4-디플루오로시클로헥실)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2426] 3-(5-(((1R,2S)-2-((4,4-디플루오로시클로헥실)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2427] 3-(5-((2-((4,4-디플루오로시클로헥실)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2428] 3-(5-(((1S,2S)-2-((2,4-디플루오로벤질)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2429] 3-(5-(((1S,2R)-2-((2,4-디플루오로벤질)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2430] 3-(5-(((1R,2R)-2-((2,4-디플루오로벤질)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2431] 3-(5-(((1R,2S)-2-((2,4-디플루오로벤질)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2432] 3-(5-((2-((2,4-디플루오로벤질)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2433] 3-(5-(((1S,2S)-2-((2-메톡시시클로펜틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2434] 3-(5-(((1S,2R)-2-((2-메톡시시클로펜틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2435] 3-(5-(((1R,2R)-2-((2-메톡시시클로펜틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2436] 3-(5-(((1R,2S)-2-((2-메톡시시클로펜틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2437] 3-(5-((2-((2-메톡시시클로펜틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2438] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,2R)-2-메톡시시클로펜틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2439] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1R,2R)-2-메톡시시클로펜틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2440] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1R,2R)-2-메톡시시클로펜틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2441] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1R,2R)-2-메톡시시클로펜틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2442] 3-(5-((2-(((1R,2R)-2-메톡시시클로펜틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2443] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1S,2S)-2-메톡시시클로펜틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2444] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1S,2S)-2-메톡시시클로펜틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2445] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1S,2S)-2-메톡시시클로펜틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2446] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1S,2S)-2-메톡시시클로펜틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2447] 3-(5-((2-(((1S,2S)-2-메톡시시클로펜틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2448] 3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카보니트릴;

[2449] 3-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카보니트릴;

[2450] 3-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카보니트릴;

[2451] 3-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카보니트릴;

[2452] 3-(((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)바이시클로[1.1.1]펜탄-1-카보니트릴;

[2453] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-플루오로페녹시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2454] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(3-플루오로페녹시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2455] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(3-플루오로페녹시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2456] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(3-플루오로페녹시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2457] 3-(5-((2-(3-(3-플루오로페녹시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2458] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3,3-디플루오로시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2459] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3,3-디플루오로시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2460] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3,3-디플루오로시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2461] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3,3-디플루오로시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2462] 3-(5-((2-(((3,3-디플루오로시클로부틸)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2463] 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1S,4R)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2464] 3-(5-(((1S,2R)-2-((((1s,4S)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2465] 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1s,4S)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2466] 3-(5-(((1R,2S)-2-((((1s,4R)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2467] 3-(5-((2-((((1s,4s)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2468] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2469] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((*시스*-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-

2,6-디온;

[2470] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((*트랜스*-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2471] 3-(5-(((1S,2S)-2-(비스(((1R,4S)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2472] 3-(5-(((1S,2R)-2-(비스(((1r,4R)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2473] 3-(5-(((1R,2R)-2-(비스(((1r,4R)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2474] 3-(5-(((1R,2S)-2-(비스(((1r,4S)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2475] 3-(5-((2-(비스(((1r,4R)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2476] 4-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)벤조니트릴;

[2477] 4-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)벤조니트릴;

[2478] 4-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)벤조니트릴;

[2479] 4-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)벤조니트릴;

[2480] 4-(((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)아미노)메틸)벤조니트릴;

[2481] 4-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)(메틸)아미노)메틸)벤조니트릴;

[2482] 4-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)(메틸)아미노)메틸)벤조니트릴;

[2483] 4-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)(메틸)아미노)메틸)벤조니트릴;

[2484] 4-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)(메틸)아미노)메틸)벤조니트릴;

[2485] 4-(((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)시클로헥실)(메틸)아미노)메틸)벤조니트릴;

[2486] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2487] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2488] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2489] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2490] 3-(5-((2-(((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2491] 3-(5-((2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2492] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2493] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2494] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2495] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)시클로헥실)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2496] 3-(5-(((1S,2S)-2-(에틸아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2497] 3-(5-(((1S,2R)-2-(에틸아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2498] 3-(5-(((1R,2R)-2-(에틸아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2499] 3-(5-(((1R,2S)-2-(에틸아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2500] 3-(5-((2-(에틸아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2501] 3-(5-(((1S,2S)-2-(벤질아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2502] 3-(5-(((1S,2R)-2-(벤질아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2503] 3-(5-(((1R,2R)-2-(벤질아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2504] 3-(5-(((1R,2S)-2-(벤질아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2505] 3-(5-((2-(벤질아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2506] 3-(5-(((1S,2S)-2-(디에틸아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2507] 3-(5-(((1S,2R)-2-(디에틸아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2508] 3-(5-(((1R,2R)-2-(디에틸아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2509] 3-(5-(((1R,2S)-2-(디에틸아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2510] 3-(5-((2-(디에틸아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2511] 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2512] 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2513] 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2514] 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2515] 3-(5-((2-(4-메톡시-4-메틸피페리딘-1-일)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2516] 3-(5-(((1S,2S)-2-(이소부틸아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2517] 3-(5-(((1S,2R)-2-(이소부틸아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2518] 3-(5-(((1R,2R)-2-(이소부틸아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2519] 3-(5-(((1R,2S)-2-(이소부틸아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2520] 3-(5-((2-(이소부틸아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2521] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-(프로필아미노)시클로헵틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2522] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-(프로필아미노)시클로헵틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2523] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-(프로필아미노)시클로헵틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2524] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-(프로필아미노)시클로헵틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2525] 3-(1-옥소-5-((2-(프로필아미노)시클로헵틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2526] 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-

2,6-디온;

[2527] 3-(5-(((1S,2R)-2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2528] 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2529] 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2530] 3-(5-((2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2531] 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1R,4S)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2532] 3-(5-(((1S,2R)-2-((((1r,4R)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2533] 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1r,4R)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2534] 3-(5-(((1R,2S)-2-((((1r,4S)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2535] 3-(5-((2-((((1r,4r)-4-메톡시시클로헥실)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2536] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2537] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2538] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2539] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2540] 3-(1-옥소-5-((2-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2541] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2542] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2543] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2544] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2545] 3-(5-((2-(((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2546] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2547] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2548] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-

2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2549] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2550] 3-(5-((2-(((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2551] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2552] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2553] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2554] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2555] 3-(5-((2-(3-메톡시아제티딘-1-일)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2556] 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3,3-디플루오로시클로부틸)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2557] 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3,3-디플루오로시클로부틸)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2558] 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3,3-디플루오로시클로부틸)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2559] 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3,3-디플루오로시클로부틸)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2560] 3-(5-((2-(((3,3-디플루오로시클로부틸)메틸)아미노)시클로헵틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2561] 3-(5-((2-(디에틸아미노)-3-메틸시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2562] 3-(5-(((1S,2S)-2-(디에틸아미노)-3-메틸시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2563] 3-(5-(((1S,2R)-2-(디에틸아미노)-3-메틸시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2564] 3-(5-(((1R,2R)-2-(디에틸아미노)-3-메틸시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2565] 3-(5-(((1R,2S)-2-(디에틸아미노)-3-메틸시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2566] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-(3-(피리다진-3-일옥시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2567] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-(3-(피리다진-3-일옥시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2568] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-(3-(피리다진-3-일옥시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2569] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-(3-(피리다진-3-일옥시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2570] 3-(1-옥소-5-((2-(3-(피리다진-3-일옥시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2571] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-이소프로폭시아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2572] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-이소프로폭시아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2573] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-이소프로폭시아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2574] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-이소프로폭시아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2575] 3-(5-((2-(3-이소프로폭시아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2576] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)아제틴-1-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2577] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)아제틴-1-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2578] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)아제틴-1-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2579] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)아제틴-1-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2580] 3-(1-옥소-5-((2-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)아제틴-1-일)시클로펜틸)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2581] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2582] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2583] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2584] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2585] 3-(5-((2-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2586] 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-이소프로폭시아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2587] 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-이소프로폭시아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2588] 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-이소프로폭시아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2589] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-이소프로폭시아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2590] 3-(5-((2-(3-이소프로폭시아제티딘-1-일)시클로펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2591] 3-(5-(((1S,2S,3S,4R)-3-(3-에톡시아제티딘-1-일)바이시클로[2.2.1]헵탄-2-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2592] 3-(5-(((1S,2S,3R,4R)-3-(3-에톡시아제티딘-1-일)바이시클로[2.2.1]헵탄-2-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2593] 3-(5-(((1S,2R,3R,4R)-3-(3-에톡시아제티딘-1-일)바이시클로[2.2.1]헵탄-2-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2594] 3-(5-(((1S,2R,3S,4R)-3-(3-에톡시아제티딘-1-일)바이시클로[2.2.1]헵탄-2-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2595] 3-(5-(((1S,4R)-3-(3-에톡시아제티딘-1-일)바이시클로[2.2.1]헵탄-2-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2596] 3-(5-(((1R,2S,3S,4S)-3-(3-에톡시아제티딘-1-일)바이시클로[2.2.1]헵탄-2-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2597] 3-(5-(((1R,2S,3R,4S)-3-(3-에톡시아제티딘-1-일)바이시클로[2.2.1]헵탄-2-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2598] 3-(5-(((1R,2R,3R,4S)-3-(3-에톡시아제티딘-1-일)바이시클로[2.2.1]헵탄-2-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2599] 3-(5-(((1R,2R,3S,4S)-3-(3-에톡시아제티딘-1-일)바이시클로[2.2.1]헵탄-2-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2600] 3-(5-(((1R,4S)-3-(3-에톡시아제티딘-1-일)바이시클로[2.2.1]헵탄-2-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2601] 3-(1-옥소-5-(((1S,2S)-2-(3-(피라진-2-일옥시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2602] 3-(1-옥소-5-(((1S,2R)-2-(3-(피라진-2-일옥시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2603] 3-(1-옥소-5-(((1R,2R)-2-(3-(피라진-2-일옥시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2604] 3-(1-옥소-5-(((1R,2S)-2-(3-(피라진-2-일옥시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2605] 3-(1-옥소-5-((2-(3-(피라진-2-일옥시)아제틴-1-일)시클로헥실)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2606] 3-(5-(((1S,2S)-2-아미노시클로펜틸)옥시)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2607] 3-(5-(((1S,2R)-2-아미노시클로펜틸)옥시)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2608] 3-(5-(((1R,2R)-2-아미노시클로펜틸)옥시)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2609] 3-(5-(((1R,2S)-2-아미노시클로펜틸)옥시)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2610] 3-(5-((2-아미노시클로펜틸)옥시)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2611] 3-(5-(((1S,2S)-2-(디에틸아미노)시클로펜틸)옥시)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2612] 3-(5-(((1S,2R)-2-(디에틸아미노)시클로펜틸)옥시)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2613] 3-(5-(((1R,2R)-2-(디에틸아미노)시클로펜틸)옥시)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2614] 3-(5-(((1R,2S)-2-(디에틸아미노)시클로펜틸)옥시)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2615] 3-(5-((2-(디에틸아미노)시클로펜틸)옥시)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2616] 3-(5-(((1S,2S)-2-아미노시클로펜틸)옥시)-6-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2617] 3-(5-(((1S,2R)-2-아미노시클로펜틸)옥시)-6-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2618] 3-(5-(((1R,2R)-2-아미노시클로펜틸)옥시)-6-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2619] 3-(5-(((1R,2S)-2-아미노시클로펜틸)옥시)-6-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2620] 3-(5-((2-아미노시클로펜틸)옥시)-6-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2621] 3-(5-(((1S,2S)-2-(디에틸아미노)시클로펜틸)옥시)-6-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2622] 3-(5-(((1S,2R)-2-(디에틸아미노)시클로펜틸)옥시)-6-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2623] 3-(5-(((1R,2R)-2-(디에틸아미노)시클로펜틸)옥시)-6-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2624] 3-(5-(((1R,2S)-2-(디에틸아미노)시클로펜틸)옥시)-6-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온; 및

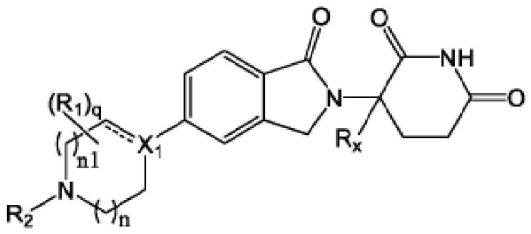
[2625] 3-(5-((2-(디에틸아미노)시클로펜틸)옥시)-6-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온,

[2626] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 및 호변이성질체.

[2627] 다른 IKZF2 억제제는 국제 공보 WO2020/012334호에 기술되어 있으며, 이 문헌은 전체가 참조로 포함된다.

[2628] 일부 구현예에서, IKZF2 억제제는 화학식 I'의 화합물:

[2629] [화학식 I']

[2630] 

,

[2631] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체를 포함하며,

[2632] 식에서,

[2633] X_1은 CR_3이고;

[2634] ------ 는 X_1이 CR_3이고 R_3이 부재인 경우 임의로 이중결합이고;

[2635] 각각의 R_1은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 또는 할로겐이거나, 또는

[2636] 2개의 R_1은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하거나, 또는

[2637] 2개의 R_1은 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께 (C_6-C_{10})아릴 고리, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하고;

[2638] R_2는 (C_1-C_6)알킬, $-C(O)(C_1-C_6)$알킬, $-C(O)(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$아릴, $-C(O)O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$아릴, (C_6-C_{10})아릴, 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함), 또는 (C_3-C_8)시클로알킬이고, 이때 알킬은 1개 이상의 R_4로 임의로 치환되고; 아릴, 헤테로아릴, 및 시클로알킬은 1개 이상의 R_5로 임의로 치환되거나, 또는

[2639] R_1 및 R_2는 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[2640] R_3은 H이거나, R_3은 ------ 가 이중결합인 경우 부재이고;

[2641] 각각의 R_4는 독립적으로 $-C(O)OR_6$, $-C(O)NR_6R_{6'}$, $-NR_6C(O)R_{6'}$, 할로겐, -OH, $-NH_2$, CN, (C_6-C_{10})아릴, 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함함), (C_3-C_8)시클로알킬, 및 5 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)로부터 선택되고, 이때 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬 기는 1개 이상의 R_7로 임의로 치환되고;

[2642] 각각의 R_5는 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 할로겐, -OH, $-NH_2$, CN, (C_3-C_7)시클로알킬, 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함), (C_6-C_{10})아릴, 및 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)로부터 선택되거나, 또는

[2643] 2개의 R_5는 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께, 1개 이상의 R_{10}으로 임의로 치환된, (C_6-C_{10})아릴 고리, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하거나, 또는

[2644] 2개의 R_5는 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께, 1개 이상의 R_{10}으로 임의로 치환된, (C_5-C_7)시클로알킬 고리, 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하고;

[2645] R_6 및 $R_{6'}$은 각각 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 또는 (C_6-C_{10})아릴이고;

[2646] 각각의 R_7은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NR_8C(O)OR_9$, $-S(O)_pNR_8R_9$, $-S(O)_pR_{12}$, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 할로겐, -OH, $-O(CH_2)_{1-3}CN$, $-NH_2$, CN, $-O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$아릴, 아다만틸, $-O(CH_2)_{0-3}$-5원 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함), (C_6-C_{10})아릴, 단환 또는 이환의 5 내지 10원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함), (C_3-C_7)시클로알킬, 및 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)로부터 선택되고, 이때 알킬은 1개 이상의 R_{11}로 임의로 치환되고, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, 및 (C_1-C_6)알콕시로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는

[2647] 2개의 R_7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 =(O)를 형성하거나, 또는

[2648] 2개의 R_7은 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께, 1개 이상의 R_{10}으로 임의로 치환된, (C_6-C_{10})아릴 고리, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하거나, 또는

[2649] 2개의 R_7은 이들이 부착되는 원자와 함께, 1개 이상의 R_{10}으로 임의로 치환된, (C_5-C_7)시클로알킬 고리, 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하고;

[2650] R_8 및 R_9는 각각 독립적으로 H 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

[2651] 각각의 R_{10}은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 할로겐, -OH, $-NH_2$, 및 CN으로부터 선택되거나, 또는

[2652] 2개의 R_{10}은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 =(O)를 형성하고;

[2653] 각각의 R_{11}은 독립적으로 CN, (C_1-C_6)알콕시, (C_6-C_{10})아릴, 및 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)로부터 선택되고, 이때 아릴 및 헤테로시클로알킬은 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 할로겐, -OH, $-NH_2$, 및 CN으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[2654] R_{12}는 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_6-C_{10})아릴, 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)이고;

[2655] R_x는 H 또는 D이고;

[2656] p는 0, 1, 또는 2이고;

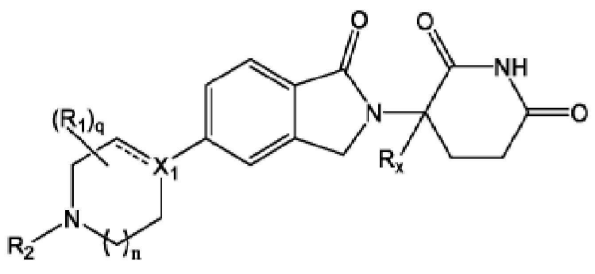
[2657] n은 0, 1, 또는 2이고;

[2658] n1은 1 또는 2이고, 이때 n + n1 ≤ 3이고;

[2659] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[2660] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 I을 갖는 화합물:

[2661] [화학식 I]

[2662] 

,

[2663] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체이며,

[2664] 식에서,

[2665] X_1은 CR_3이고;

[2666] ====== 는 X_1이 CR_3이고 R_3이 부재인 경우 임의로 이중결합이고;

[2667] 각각의 R_1은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 또는 할로겐이고;

[2668] R_2는 (C_1-C_6)알킬, (C_6-C_{10})아릴, 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함), 또는 (C_3-C_8)시클로알킬이고, 이때 알킬은 1개 이상의 R_4로 임의로 치환되고; 아릴, 헤테로아릴, 및 시클로알킬은 1개 이상의 R_5로 임의로 치환되고;

[2669] R_3은 H이거나, R_3은 ====== 가 이중결합인 경우 부재이고;

[2670] 각각의 R_4는 독립적으로 $-C(O)OR_6$, $-C(O)NR_6R_{6'}$, $-NR_6C(O)R_{6'}$, (C_6-C_{10})아릴, 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함), (C_3-C_8)시클로알킬, 및 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)로부터 선택되고, 이때 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬 기는 1개 이상의 R_7로 임의로 치환되고;

[2671] 각각의 R_5는 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 할로겐, $-OH$, $-NH_2$, CN, (C_3-C_7)시클로알킬, 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함), (C_6-C_{10})아릴, 및 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)로부터 선택되거나, 또는

[2672] 2개의 R_5는 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께, 1개 이상의 R_{10}으로 임의로 치환된, (C_6-C_{10})아릴 고리, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하거나, 또는

[2673] 2개의 R_5는 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께, 1개 이상의 R_{10}으로 임의로 치환된, (C_5-C_7)시클로알킬 고리, 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하고;

[2674] R_6 및 $R_{6'}$은 각각 독립적으로 H 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

[2675] 각각의 R_7은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 할로겐, $-OH$, $-NH_2$, CN, (C_6-C_{10})아릴, 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함), (C_3-C_7)시클로알킬, 및 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)로부터 선택되거나, 또는

[2676] 2개의 R_7은 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께, 1개 이상의 R_{10}으로 임의로 치환된, (C_6-C_{10})아릴 고리, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하거나, 또는

[2677] 2개의 R_7은 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께, 1개 이상의 R_{10}으로 임의로 치환된, (C_5-C_7)시클로알킬 고리, 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하고;

[2678] R_8 및 R_9는 각각 독립적으로 H 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

[2679] 각각의 R_{10}은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 할로겐, -OH, $-NH_2$, 및 CN으로부터 선택되고;

[2680] R_x는 H 또는 D이고;

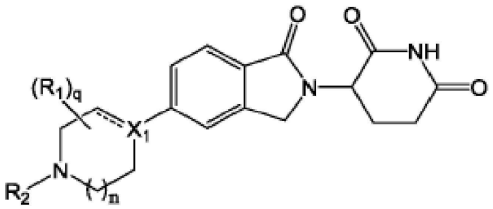
[2681] n은 1 또는 2이고;

[2682] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

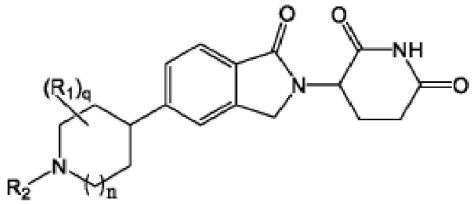
[2683] 일부 구현예에서, n은 1이다. 일부 구현예에서, n은 2이다. 일부 구현예에서, q는 0, 1, 또는 2이다. 일부 구현예에서, X_1은 CH이다. 일부 구현예에서, R_x는 H이다. 일부 구현예에서, R_2는 (C_6-C_{10})아릴 또는 (C_3-C_8)시클로알킬이고, 이때 아릴, 헤테로아릴, 및 시클로알킬은 1 내지 3개의 R_5로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R_2는 (C_6-C_{10})아릴 또는 (C_3-C_8)시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R_2는 1 내지 3개의 R_4로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이다.

[2684] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 Ia, 화학식 Ib, 화학식 Ic, 또는 화학식 Id를 갖는다:

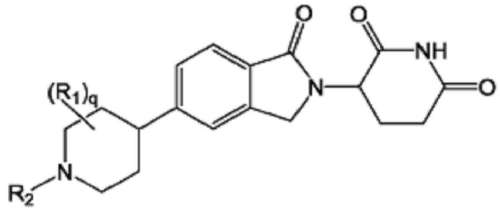
[2685] [화학식 Ia]

[2686]  ,

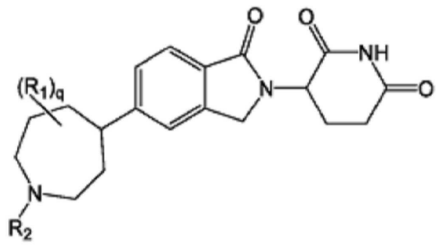
[2687] [화학식 Ib]

[2688]  ,

[2689] [화학식 Ic]

[2690]  , 또는

[2691] [화학식 Id]

[2692]  .

[2693] 일부 구현예에서, R_2는 (C_6-C_{10})아릴 또는 (C_3-C_8)시클로알킬이고, 이때 아릴 및 시클로알킬은 1 내지 3개의 R_5로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R_2는 (C_6-C_{10})아릴 또는 (C_3-C_8)시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R_2는 1 내

지 3개의 R_4로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이다.

[2694] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[2695] 3-(5-(1-에틸피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2696] 3-(1-옥소-5-(1-프로필피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2697] 3-(5-(1-(시클로프로필메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2698] 3-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2699] 3-(5-(1-(시클로부틸메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2700] 3-(5-(1-(옥사졸-2-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2701] 3-(1-옥소-5-(1-(티아졸-2-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2702] 3-(5-(1-(시클로펜틸메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2703] 3-(5-(1-((5-클로로티오펜-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2704] 3-(5-(1-((2-클로로티아졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2705] 3-(5-(1-(시클로헥실메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2706] 3-(1-옥소-5-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2707] 3-(1-옥소-5-(1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2708] 3-(1-옥소-5-(1-페네틸피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2709] 3-(5-(1-(3-플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2710] 3-(5-(1-(3-클로로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2711] 3-(5-(1-(2-플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2712] 3-(5-(1-(2-클로로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2713] 3-(1-옥소-5-(1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2714] 3-(5-(1-((3,5-디메틸이속사졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2715] 3-(5-(1-((1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2716] 3-(5-(1-((6-메틸피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2717] 3-(5-(1-(3-모폴리노프로필)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2718] 3-(5-(1-(2,6-디플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2719] 3-(5-(1-(2,6-디클로로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2720] 3-(5-(1-(3,5-디플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2721] 3-(5-(1-(3,5-디브로모벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2722] 3-(5-(1-(3-클로로-5-플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2723] 3-(5-(1-(2,5-디플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2724] 3-(5-(1-(2,5-디클로로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2725] 4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)벤조니트릴;

[2726] 3-(5-(1-(4-(하이드록시메틸)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2727] 3-(5-(1-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2728] 3-(5-(1-(4-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2729] 3-(5-(1-(2-클로로-4-플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2730] 3-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)벤조니트릴;

[2731] 3-(5-(1-(2,3-디플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2732] 2-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)벤조니트릴;

[2733] 3-(5-(1-(4-메톡시벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2734] 3-(5-(1-(2,5-디메틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2735] 3-(5-(1-(3,4-디메틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2736] 3-(5-(1-(2,4-디메틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2737] 3-(5-(1-((1H-인다졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2738] 3-(5-(1-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2739] 3-(5-(1-(4-이소프로필벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2740] 메틸 5-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)푸란-2-카복실레이트;

[2741] 3-(5-(1-(나프탈렌-2-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2742] 3-(1-옥소-5-(1-(퀴놀린-2-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2743] 3-(5-(1-(나프탈렌-1-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2744] 3-(5-(1-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2745] 3-(1-옥소-5-(1-(4-(트리플루오로메톡시)벤질)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2746] 3-(5-(1-(4-(1H-피롤-1-일)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2747] 3-(5-(1-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2748] 3-(1-옥소-5-(1-(3-(트리플루오로메톡시)벤질)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2749] 3-(1-옥소-5-(1-(2-(트리플루오로메톡시)벤질)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2750] 3-(5-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2751] 3-(1-옥소-5-(1-(피리딘-2-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2752] 3-(1-옥소-5-(1-(피리딘-3-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2753] 3-(1-옥소-5-(1-(피리딘-4-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2754] 3-(1-옥소-5-(1-(피리미딘-5-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2755] 3-(1-옥소-5-(1-(1-페닐에틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2756] 3-(5-(1-(4-(플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2757] 3-(5-(1-(3,4-디플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2758] 2-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)피리미딘-5-카보니트릴;

[2759] 3-(5-(1-(4-에틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2760] 3-(5-(1-(2-메톡시벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2761] 3-(5-(1-((2-메톡시피리미딘-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2762] 3-(5-(1-(3-플루오로-4-메틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2763] 3-(5-(1-(4-(디플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2764] 4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)벤즈아미드;

[2765] 4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)벤조산;

[2766] 3-(5-(1-(3-(디플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2767] 3-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)벤조산;

[2768] 3-(1-옥소-5-(1-(4-프로필벤질)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2769] 3-(1-옥소-5-(1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2770] 3-(5-(1-(4-(디플루오로메톡시)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2771] 3-(1-옥소-5-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2772] 3-(5-(1-(3-(디플루오로메톡시)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2773] 3-(5-(1-(2-(디플루오로메톡시)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2774] 3-(5-(1-(4-시클로부틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2775] 3-(5-(1-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2776] 3-(5-(1-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2777] 3-(5-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2778] 3-(5-(1-(4-이소부틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2779] N-(4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)페닐)아세트아미드;

[2780] 3-(5-(1-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2781] 3-(5-(1-((3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2782] 3-(1-옥소-5-(1-(4-(*tert*-펜틸)벤질)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2783] 3-(5-(1-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2784] 3-(5-(1-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2785] 3-(5-(1-(4-(1H-이미다졸-1-일)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2786] 3-(5-(1-(3-(1H-피라졸-1-일)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2787] 3-(5-(1-(4-시클로헥실벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2788] 3-(1-옥소-5-(1-(피리미딘-2-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2789] 3-(5-(1-(4-브로모벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2790] 3-(5-(1-(4-클로로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2791] 3-(5-(1-(3,5-디클로로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2792] 3-(5-(1-(4-클로로-3-플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2793] 3-(5-(1-(3-클로로-4-플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2794] 3-(5-(1-(2,4-디플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2795] 3-(5-(1-(3-메톡시벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2796] 3-(5-(1-(벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-5-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2797] 3-(5-(1-(2-시클로프로필벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2798] 3-(5-(1-((1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2799] 3-(1-옥소-5-(1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2800] 3-(5-(1-(3-이소프로폭시벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2801] 3-(1-옥소-5-(1-(4-(티오펜-3-일)벤질)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2802] 3-(5-(1-(4-시클로펜틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2803] 3-(1-옥소-5-(1-(4-(피롤리딘-1-일)벤질)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2804] 3-(5-(1-(4-플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2805] 3-(5-(1-(2,4-디클로로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2806] 3-(1-옥소-5-(1-(퀴놀린-8-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2807] 3-(5-(1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2808] 3-(5-(1-((1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2809] 3-(5-(1-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2810] 3-(5-(1-((1H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2811] 3-(5-(1-((1H-피롤-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2812] 3-(5-(1-((1H-이미다졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2813] 3-(5-(1-((1-에틸-1H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2814] 3-(5-(1-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2815] 3-(5-(1-((6-아미노피리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2816] 3-(5-(1-((5-아미노-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2817] 3-(5-(1-((6-메틸이미다조[2,1-b]티아졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2818] 3-(5-(1-(이미다조[1,2-a]피라진-3-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2819] 3-(5-(1-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-5-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2820] 3-(1-옥소-5-(1-(피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2821] 3-(5-(1-((1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2822] 3-(5-(1-(벤조[d]티아졸-5-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2823] 3-(1-옥소-5-(1-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2824] 3-(5-(1-(이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2825] 3-(5-(1-(이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2826] 3-(5-(1-((1-시클로부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2827] 3-(1-옥소-5-(1-((4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2828] 3-(5-(1-((1H-인돌-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2829] 3-(5-(1-((1H-인다졸-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2830] 3-(5-(1-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2831] 3-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)벤즈아미드;

[2832] 3-(5-(1-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2833] 3-(5-(1-((3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2834] 3-(1-옥소-5-(1-((2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2835] 3-(5-(1-((2-(*tert*-부틸)티아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2836] 3-(1-옥소-5-(1-((2-(티오펜-2-일)티아졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2837] 3-(5-(1-((5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2838] 3-(5-(1-((2-모폴리노피리미딘-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2839] 3-(1-옥소-5-(1-((3-페닐-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2840] 3-(5-(1-((6-메틸-1H-인돌-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2841] 메틸
4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤-2-카복실레이트;

[2842] 3-(1-옥소-5-(1-((3-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2843] 3-(1-옥소-5-(1-((5-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2844] 3-(5-(1-(3,5-디플루오로-4-하이드록시벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2845] 3-(5-(1-(2-메틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2846] 3-(5-(1-(4-메틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2847] 3-(5-(1-(3,5-디메틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2848] 3-(5-((2S)-1-벤질-2-메틸피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2849] 3-(5-((2R)-1-벤질-2-메틸피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2850] 3-(5-(1-벤질-2-메틸피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2851] 3-(5-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2852] 3-(1-옥소-5-(1-((5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2853] 3-(5-(아제핀-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2854] 3-(5-((R)-아제판-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2855] 3-(5-((S)-아제판-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2856] 3-(1-옥소-5-(1-((1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2857] 메틸 2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)아세테이트;

[2858] 3-(1-옥소-5-(1-페닐피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2859] 3-(5-(1-(3-메틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2860] 3-(5-(1-(2,6-디메틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2861] 3-(1-옥소-5-(1-((5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2862] 에틸 2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)아세테이트;

[2863] *tert*-부틸 2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)아세테이트;

[2864] 2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)아세트산;

[2865] 3-(1-옥소-5-(1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2866] 2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)-N-페닐아세트아미드;

[2867] 3-(5-(1-(3-플루오로프로필)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2868] *tert*-부틸 4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)벤조에이트;

[2869] 3-(5-(1-벤질-3,3-디메틸피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2870] 3-(5-(1-벤질-3-메틸피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2871] 3-(5-(1-(2-하이드록시-1-페닐에틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2872] 3-(5-((S)-1-벤질아제판-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2873] 3-(5-(1-벤질-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2874] 3-(5-(1-벤질-2-옥소피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2875] 3-(5-(1-벤질-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2876] 3-(5-(1-((1-벤질-1H-테트라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2877] 3-(1-옥소-5-(1-((5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2878] 3-(5-(1-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2879] 3-(1-옥소-5-(1-((3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2880] 3-(5-(1-((R)-2-하이드록시-1-페닐에틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2881] 3-(5-(1-((1-메틸-1H-인다졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2882] 3-(5-(1-((1,2,4-옥사디아졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2883] 3-(5-(1-(4-하이드록시-3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2884] 2-(4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)페닐)아세토니트릴;

[2885] 3-(5-(1-((7-하이드록시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2886] 3-(5-(1-(2,2-디플루오로-1-페닐에틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2887] 3-(5-(1-((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2888] 3-(5-(1-(2-플루오로-1-페닐에틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2889] 3-(1-옥소-5-(1-((4-옥소-3,4-디하이드로티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2890] 3-(1-옥소-5-(1-(퀴놀린-4-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2891] 3-(5-(1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2892] 6-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)피콜리노니트릴;

[2893] 2-(4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)페녹시)아세토니트릴;

[2894] 3-(5-(1-((1H-인다졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2895] 3-(5-(1-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2896] 3-(5-(1-((7-메틸-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2897] 벤질 4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-카복실레이트;

[2898] 3-(1-옥소-5-(1-(2-페닐아세틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2899] 3-(1-옥소-5-(1-(2,2,2-트리플루오로-1-페닐에틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2900] 3-(5-(1-(4-(5-메틸벤조[d]티아졸-2-일)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2901] 3-(5-(1-(이소퀴놀린-1-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2902] 3-(5-(1-(4-(4-메톡시피페리딘-1-일)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2903] 3-(5-(1-(4-(이소프로필티오)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2904] 3-(1-옥소-5-(1-((S)-1-페닐에틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2905] 2-(4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)페닐)아세트산;

[2906] 3-(5-(1-((7-플루오로퀴놀린-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2907] 3-(5-(1-((2-아미노-4-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2908] 3-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-카복사미드;

[2909] 3-(5-(1-(3-(모폴리노설포닐)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2910] 4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드;

[2911] 3-(1-옥소-5-(1-(티아졸-4-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2912] 3-(1-옥소-5-(1-(퀴녹살린-6-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2913] 3-(5-(1-(4-(*tert*-부틸)벤조일)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2914] 3-(5-(1-(4-((4-플루오로벤질)옥시)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2915] 3-(5-(1-((3-메틸이속사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2916] 3-(5-(1-(이속사졸-3-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2917] 3-(1-옥소-5-(1-((R)-1-페닐에틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2918] 3-(5-(1-(4-(메톡시메틸)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2919] 3-(5-(1-((S)-2-하이드록시-1-페닐에틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2920] 3-(1-옥소-5-(1-(페닐설포닐)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2921] 3-(5-(1-((5-메틸-3-페닐이속사졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2922] 3-(5-(1-(4-((디플루오로메틸)설포닐)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2923] 3-(1-옥소-5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2924] 메틸 2-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)옥사졸-4-카복실레이트;

[2925] 3-(1-옥소-5-(1-(4-(피리딘-2-일메톡시)벤질)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2926] 3-(5-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2927] 3-(1-옥소-5-(1-((2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2928] 3-(5-(1-벤질피롤리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2929] (R)-3-(5-((R)-1-벤질아제판-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2930] (S)-3-(5-((S)-1-벤질아제판-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2931] 3-(5-(1-벤질아제판-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2932] 3-(5-(1-메틸-2,3,6,7-테트라하이드로-1H-아제핀-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2933] 3-(5-(8-벤질-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2934] 3-(5-(8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2935] 3-(5-(1-아세틸-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2936] (R)-3-(5-((R)-1-아세틸피롤리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2937] 3-(5-(1-아세틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2938] 3-(5-(옥타하이드로인돌리진-7-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2939] (R)-3-(5-((S)-1-벤질아제판-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2940] 3-(5-((R)-1-벤질아제판-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2941] 3-(5-(1-아세틸-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2942] 3-(5-(1-메틸아제판-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2943] (S)-3-(5-((R)-1-벤질아제판-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2944] (S)-3-(5-((R)-1-아세틸피롤리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2945] 3-(5-(1-((6-이소프로폭시피리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2946] 3-(1-옥소-5-(1-((1-페닐-1H-피라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2947] 3-(5-(1-(4-에톡시벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2948] 3-(1-옥소-5-(1-((1-페닐-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2949] 3-(5-(1-((1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2950] 3-(5-(1-(이소티아졸-5-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2951] 3-(5-(1-((1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2952] 3-(5-(1-((1H-피라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2953] 3-(5-(1-((5-이소프로폭시피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2954] 3-(1-옥소-5-(1-((1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2955] 3-(1-옥소-5-(1-((1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2956] 5-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-2-플루오로벤조니트릴;

[2957] 3-(5-(1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2958] 3-(5-(1-((1-에틸-3-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2959] *트랜스*-3-(1-옥소-5-(1-((4-(트리플루오로메틸)시클로헥실)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2960] *시스*-3-(1-옥소-5-(1-((4-(트리플루오로메틸)시클로헥실)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[2961] *트랜스*-3-(5-(1-((4-메톡시시클로헥실)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온; 및

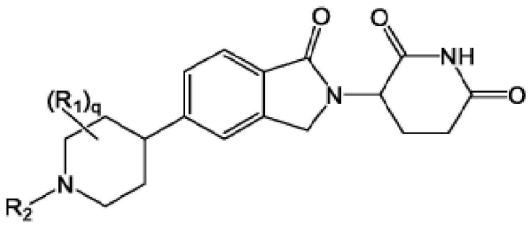
[2962] 3-(5-(1-((6-메톡시피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온,

[2963] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체.

[2964] 다른 IKZF2 억제제는 미국 특허 10,414,755호에 기술되어 있으며, 이 문헌은 전체가 참조로 포함된다.

[2965] 일부 구현예에서: IKZF2 억제제는 화학식 Ic의 화합물:

[2966] [화학식 Ic]

[2967] 

,

[2968] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체를 포함하며,

[2969] 식에서,

[2970] 각각의 R_1은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬이고;

[2971] R_2는 1 내지 3개의 R_4로 치환된 (C_1-C_6)알킬이고;

[2972] 각각의 R_4는 독립적으로 (C_6-C_{10})아릴 및 (C_3-C_8)시클로알킬로부터 선택되고, 이때 아릴 및 시클로알킬 기는 1개 이상의 R_7로 임의로 치환되고;

[2973] 각각의 R_7은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 할로겐, -OH, $-NH_2$, CN, (C_6-C_{10})아릴, 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함), (C_3-C_7)시클로알킬, 및 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)로부터 선택되거나, 또는

[2974] 2개의 R_7은 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께, 1개 이상의 R_{10}으로 임의로 치환된, (C_6-C_{10})아릴 고리, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하거나, 또는

[2975] 2개의 R_7은 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께, 1개 이상의 R_{10}으로 임의로 치환된, (C_5-C_7)시클로알킬 고리, 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하고;

[2976] R_8 및 R_9는 각각 독립적으로 H 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

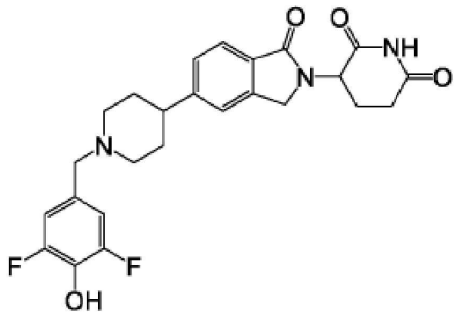
[2977] 각각의 R_{10}은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 할로겐, -OH, $-NH_2$, 및 CN으로부터 선택되고;

[2978] q는 0이다.

[2979] 일부 구현예에서, R_4는 1 내지 3개의 R_7로 임의로 치환된 페닐 또는 (C_3-C_8)시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R_4는 1 내지 3개의 R_7로 임의로 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, R_4는 1 내지 3개의 R_7로 임의로 치환된 (C_3-C_8)시클로알킬이다.

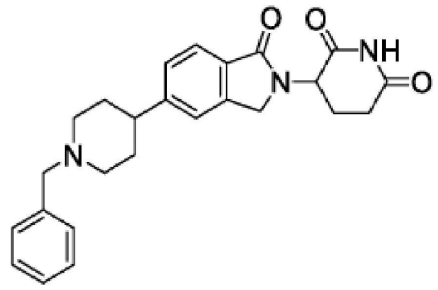
[2980] 일부 구현예에서: IKZF2 억제제는

[2981] [화합물 I-156]



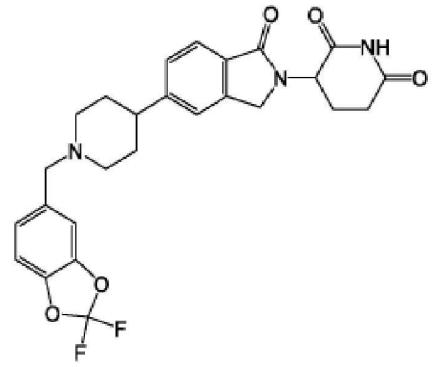
[2982]

[2983] [화합물 I-57]



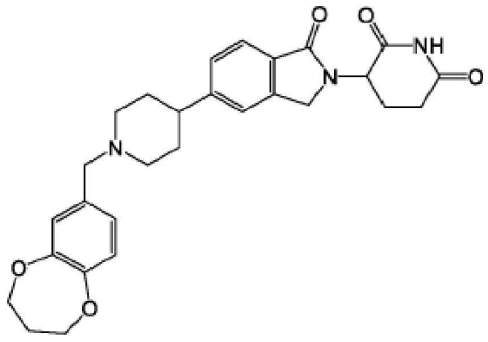
[2984]

[2985] [화합물 I-87]



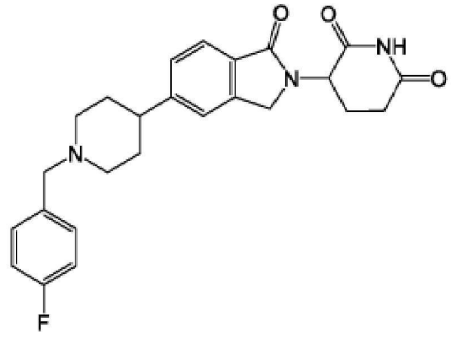
[2986]

[2987] [화합물 I-88]



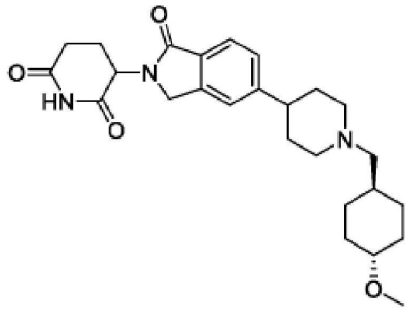
[2988]

[2989] [화합물 I-112]



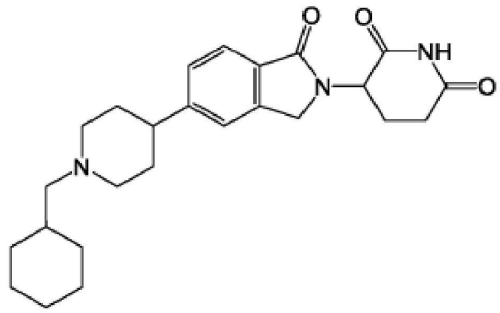
[2990]

[2991] [화합물 I-303]



[2992] 및

[2993] [화합물 I-11]

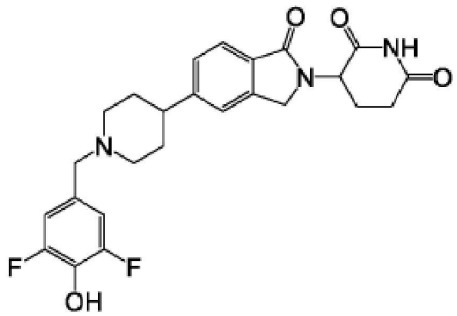


[2994] ,

[2995] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체로부터 선택되는 화합물을 포함한다.

[2996] 일부 구현예에서, 화합물은 화합물 I-156:

[2997] [화합물 I-156]

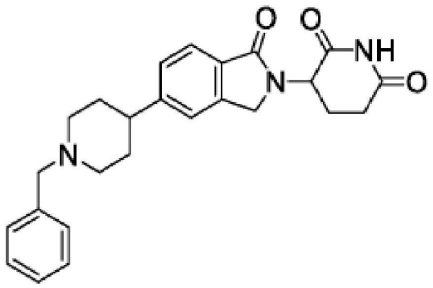


[2998] ,

[2999] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체이다.

[3000] 일부 구현예에서, 화합물은 화합물 I-57:

[3001] [화합물 I-57]

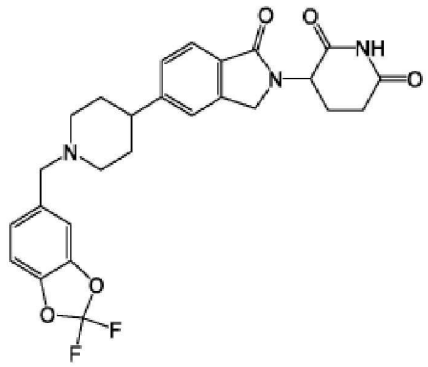
[3002] 

,

[3003] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체이다.

[3004] 일부 구현예에서, 화합물은 화합물 I-87:

[3005] [화합물 I-87]

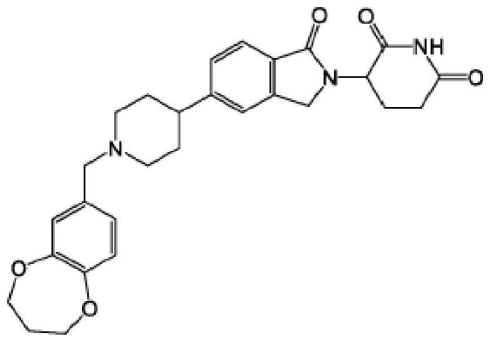
[3006] 

,

[3007] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체이다.

[3008] 일부 구현예에서, 화합물은 화합물 I-88:

[3009] [화합물 I-88]

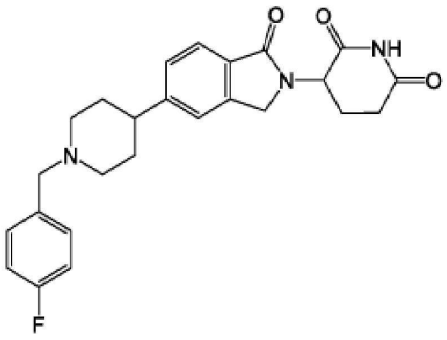
[3010] 

,

[3011] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체이다.

[3012] 일부 구현예에서, 화합물은 화합물 I-112:

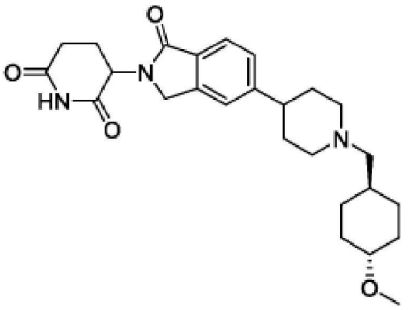
[3013] [화합물 I-112]

[3014]  ,

[3015] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체이다.

[3016] 일부 구현예에서, 화합물은 화합물 I-303:

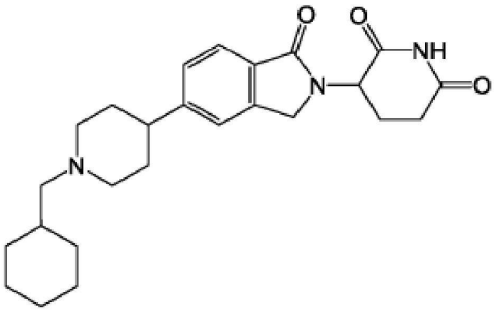
[3017] [화합물 I-303]

[3018]  ,

[3019] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체이다.

[3020] 일부 구현예에서, 화합물은 화합물 I-11:

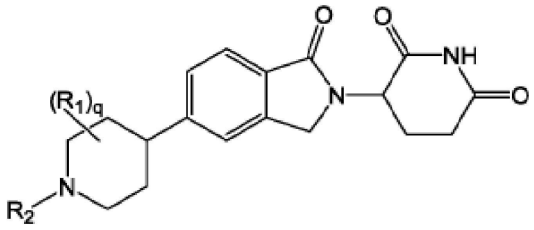
[3021] [화합물 I-11]

[3022]  ,

[3023] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체이다.

[3024] 일부 구현예에서: IKZF2 억제제는 화학식 Ic의 화합물:

[3025] [화학식 Ic]

[3026]  ,

[3027] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체를 포함하며,

[3028] 식에서,

[3029] 각각의 R_1은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬이고;

[3030] R_2는 1 내지 3개의 R_4로 치환된 (C_1-C_6)알킬이고;

[3031] 각각의 R_4는 독립적으로 페닐, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함함)로부터 선택되고, 이때 페닐 및 헤테로아릴 기는 1 내지 3개의 R_7로 임의로 치환되고;

[3032] 각각의 R_7은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 할로겐, -OH, $-NH_2$, CN, (C_6-C_{10})아릴, 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함), (C_3-C_7)시클로알킬, 및 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)로부터 선택되거나, 또는

[3033] 2개의 R_7은 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께, 1개 이상의 R_{10}으로 임의로 치환된, (C_6-C_{10})아릴 고리, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하거나, 또는

[3034] 2개의 R_7은 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께, 1개 이상의 R_{10}으로 임의로 치환된, (C_5-C_7)시클로알킬 고리, 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하고;

[3035] R_8 및 R_9는 각각 독립적으로 H 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

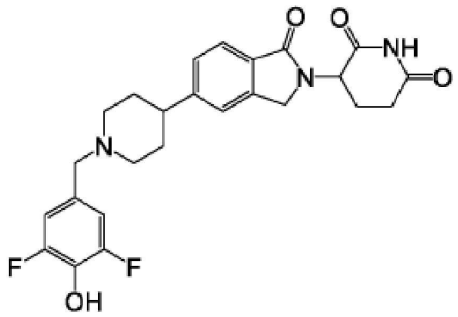
[3036] 각각의 R_{10}은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 할로겐, -OH, $-NH_2$, 및 CN으로부터 선택되고;

[3037] q는 0이다.

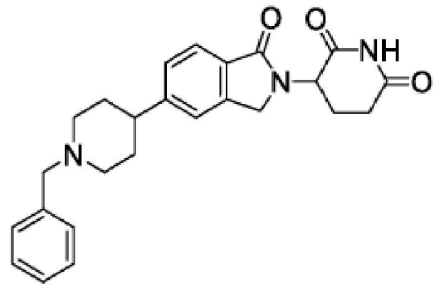
[3038] 일부 구현예에서, R_4는 1 내지 3개의 R_7로 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, R_4는 1 내지 3개의 R_7로 임의로 치환된 5원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)이다. 일부 구현예에서, R_4는 1 내지 3개의 R_7로 임의로 치환된 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)이다.

[3039] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[3040] [화합물 I-156]

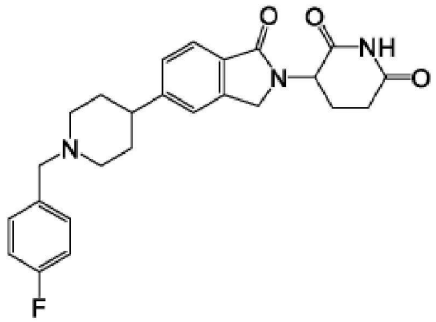
[3041] 

[3042] [화합물 I-57]



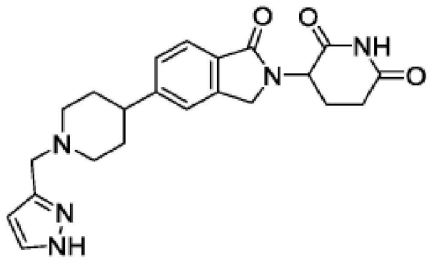
[3043]

[3044] [화합물 I-112]



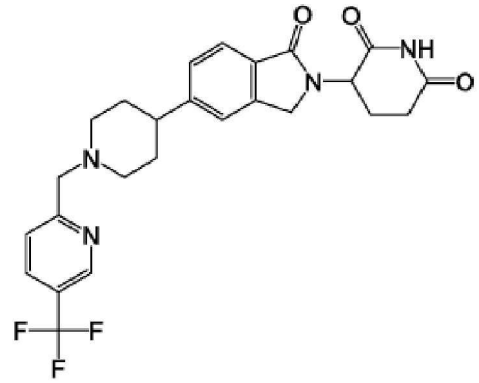
[3045]

[3046] [화합물 I-118]



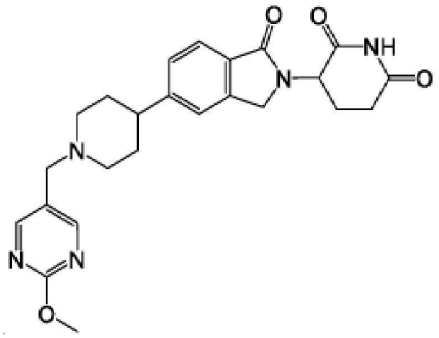
[3047]

[3048] [화합물 I-78]

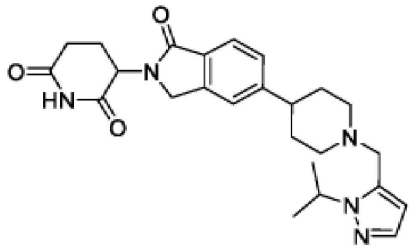


[3049]

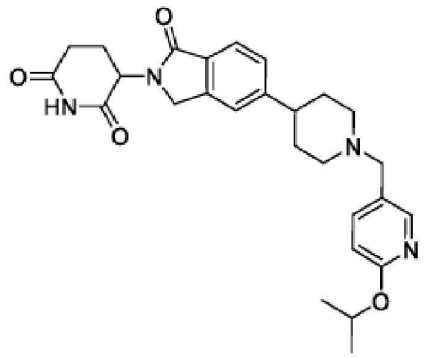
[3050] [화합물 I-68]

[3051] 

[3052] [화합물 I-289]

[3053]  , 및

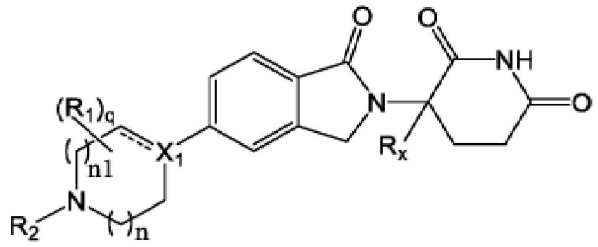
[3054] [화합물 I-285]

[3055]  ,

[3056] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체.

[3057] 일부 구현예에서: IKZF2 억제제는 화학식 I'의 화합물:

[3058] [화학식 I']

[3059]  ,

[3060] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체를 포함하며,

[3061] 식에서,

[3062] X_1은 CR_3이고;

[3063] ====== 는 X_1이 CR_3이고 R_3이 부재인 경우 임의로 이중결합이고;

[3064] 각각의 R_1은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 또는 할로겐이거나, 또는

[3065] 2개의 R_1은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하거나, 또는

[3066] 2개의 R_1은 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께 (C_6-C_{10})아릴 고리, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하고;

[3067] R_2는 (C_1-C_6)알킬, $-C(O)(C_1-C_6)$알킬, $-C(O)(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$아릴, $-C(O)O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$아릴, (C_6-C_{10})아릴, 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함), (C_3-C_8)시클로알킬, 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)이고, 이때 알킬은 1개 이상의 R_4로 임의로 치환되고; 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬은 1개 이상의 R_5로 임의로 치환되거나, 또는

[3068] R_1 및 R_2는 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[3069] R_3은 H이거나, R_3은 ------ 가 이중결합인 경우 부재이고;

[3070] 각각의 R_4는 독립적으로 $-C(O)OR_6$, $-C(O)NR_6R_{6'}$, $-NR_6C(O)R_{6'}$, 할로겐, -OH, $-NH_2$, CN, (C_6-C_{10})아릴, 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함함), (C_3-C_8)시클로알킬, 및 5 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)로부터 선택되고, 이때 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬 기는 1개 이상의 R_7로 임의로 치환되고;

[3071] 각각의 R_5는 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 할로겐, -OH, $-NH_2$, CN, (C_3-C_7)시클로알킬, 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함), (C_6-C_{10})아릴, 및 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)로부터 선택되거나, 또는

[3072] 2개의 R_5는 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께, 1개 이상의 R_{10}으로 임의로 치환된, (C_6-C_{10})아릴 고리, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하거나, 또는

[3073] 2개의 R_5는 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께, 1개 이상의 R_{10}으로 임의로 치환된, (C_5-C_7)시클로알킬 고리, 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하고;

[3074] R_6 및 $R_{6'}$은 각각 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 또는 (C_6-C_{10})아릴이고;

[3075] 각각의 R_7은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NR_8C(O)OR_9$, $-S(O)_pNR_8R_9$, $-S(O)_pR_{12}$, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 할로겐, -OH, $-O(CH_2)_{1-3}CN$, $-NH_2$, CN, $-O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$아릴, 아다만틸, $-O(CH_2)_{0-3}$-5원 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함), (C_6-C_{10})아릴, 단환 또는 이환의 5 내지 10원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함), (C_3-C_7)시클로알킬, 및 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)로부터 선택되고, 이때 알킬은 1개 이상의 R_{11}로 임의로 치환되고, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, 및 (C_1-C_6)알콕시로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는

[3076] 2개의 R_7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 =(O)를 형성하거나, 또는

[3077] 2개의 R_7은 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께, 1개 이상의 R_{10}으로 임의로 치환된, $(C_6-$

C_{10})아릴 고리, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하거나, 또는

[3078] 2개의 R_7은 이들이 부착되는 원자와 함께, 1개 이상의 R_{10}으로 임의로 치환된, (C_5-C_7)시클로알킬 고리, 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하고;

[3079] R_8 및 R_9는 각각 독립적으로 H 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

[3080] 각각의 R_{10}은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 할로겐, -OH, $-NH_2$, 및 CN으로부터 선택되거나, 또는

[3081] 2개의 R_{10}은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 =(O)를 형성하고;

[3082] 각각의 R_{11}은 독립적으로 CN, (C_1-C_6)알콕시, (C_6-C_{10})아릴, 및 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)로부터 선택되고, 이때 아릴 및 헤테로시클로알킬은 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 할로겐, -OH, $-NH_2$, 및 CN으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[3083] R_{12}는 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_6-C_{10})아릴, 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)이고;

[3084] R_x는 H 또는 D이고;

[3085] p는 0, 1, 또는 2이고;

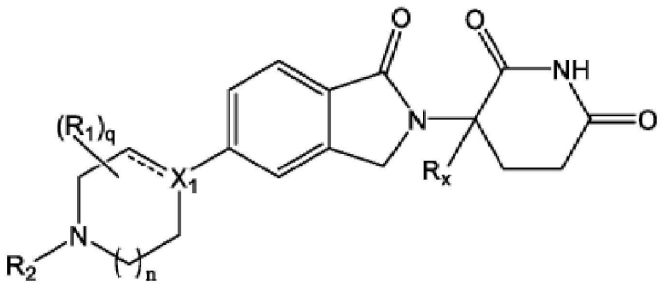
[3086] n은 0, 1, 또는 2이고;

[3087] n1은 1 또는 2이고, 이때 n + n1 ≤ 3이고;

[3088] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[3089] 일부 구현예에서: 화합물은 화학식 I을 갖는 화합물:

[3090] [화학식 I]

[3091] 

,

[3092] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체이며,

[3093] 식에서,

[3094] X_1은 CR_3이고;

[3095] ------ 는 X_1이 CR_3이고 R_3이 부재인 경우 임의로 이중결합이고;

[3096] 각각의 R_1은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 또는 할로겐이고;

[3097] R_2는 (C_1-C_6)알킬, (C_6-C_{10})아릴, 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함), (C_3-C_8)시클로알킬, 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)이고, 이때 알킬은 1개 이상의 R_4로 임의로 치환되고; 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 및 헤테로시

클로알킬은 1개 이상의 R_5로 임의로 치환되고;

[3098] R_3은 H이거나, R_3은 ------ 가 이중결합인 경우 부재이고;

[3099] 각각의 R_4는 독립적으로 $-C(O)OR_6$, $-C(O)NR_6R_{6'}$, $-NR_6C(O)R_{6'}$, (C_6-C_{10})아릴, 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함), (C_3-C_8)시클로알킬, 및 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)로부터 선택되고, 이때 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬 기는 1개 이상의 R_7로 임의로 치환되고;

[3100] 각각의 R_5는 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 할로겐, -OH, $-NH_2$, CN, (C_3-C_7)시클로알킬, 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함), (C_6-C_{10})아릴, 및 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)로부터 선택되거나, 또는

[3101] 2개의 R_5는 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께, 1개 이상의 R_{10}으로 임의로 치환된, (C_6-C_{10})아릴 고리, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하거나, 또는

[3102] 2개의 R_5는 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께, 1개 이상의 R_{10}으로 임의로 치환된, (C_5-C_7)시클로알킬 고리, 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하고;

[3103] R_6 및 $R_{6'}$은 각각 독립적으로 H 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

[3104] 각각의 R_7은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 할로겐, -OH, $-NH_2$, CN, (C_6-C_{10})아릴, 5 또는 6원 헤테로아릴(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함), (C_3-C_7)시클로알킬, 및 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)로부터 선택되거나, 또는

[3105] 2개의 R_7은 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께, 1개 이상의 R_{10}으로 임의로 치환된, (C_6-C_{10})아릴 고리, 또는 5 또는 6원 헤테로아릴 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하거나, 또는

[3106] 2개의 R_7은 인접한 원자 상에 있을 때, 이들이 부착되는 원자와 함께, 1개 이상의 R_{10}으로 임의로 치환된, (C_5-C_7)시클로알킬 고리, 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬 고리(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)를 형성하고;

[3107] R_8 및 R_9는 각각 독립적으로 H 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

[3108] 각각의 R_{10}은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)할로알콕시, (C_1-C_6)하이드록시알킬, 할로겐, -OH, $-NH_2$, 및 CN으로부터 선택되고;

[3109] R_x는 H 또는 D이고;

[3110] n은 1 또는 2이고;

[3111] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

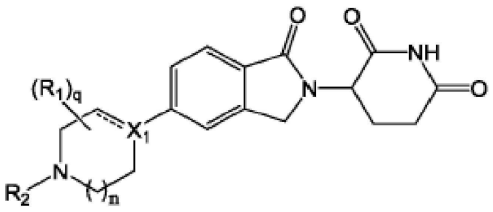
[3112] 일부 구현예에서, n은 1이다. 일부 구현예에서, n은 2이다. 일부 구현예에서, q는 0, 1, 또는 2이다. 일부 구현예에서, X_1은 CH이다. 일부 구현예에서, R_x는 H이다.

[3113] 일부 구현예에서, R_2는 (C_6-C_{10})아릴, (C_3-C_8)시클로알킬, 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터

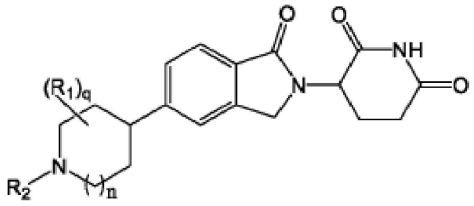
선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)이고, 이때 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬은 1 내지 3개의 R_5로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R_2는 (C_6-C_{10})아릴, (C_3-C_8)시클로알킬, 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)이다. 일부 구현예에서, R_2는 1 내지 3개의 R_4로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이다.

[3114] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 Ia, 화학식 Ib, 화학식 Ic, 또는 화학식 Id를 갖는다:

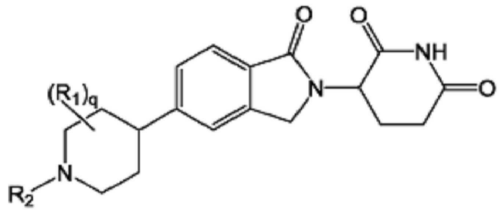
[3115] [화학식 Ia]

[3116] 
,

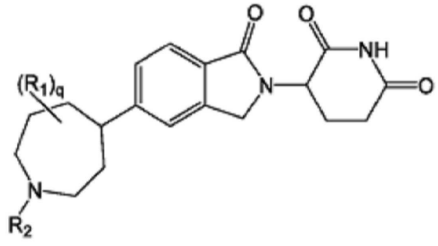
[3117] [화학식 Ib]

[3118] 
,

[3119] [화학식 Ic]

[3120] 
, 또는

[3121] [화학식 Id]

[3122] 
.

[3123] 일부 구현예에서, R_2는 (C_6-C_{10})아릴, (C_3-C_8)시클로알킬, 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)이고, 이때 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬은 1 내지 3개의 R_5로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R_2는 (C_6-C_{10})아릴, (C_3-C_8)시클로알킬, 또는 5 내지 7원 헤테로시클로알킬(O, N, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함함)이다. 일부 구현예에서, R_2는 1 내지 3개의 R_4로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이다.

[3124] 일부 구현예에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[3125] 3-(5-(1-에틸피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3126] 3-(1-옥소-5-(1-프로필피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3127] 3-(5-(1-(시클로프로필메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3128] 3-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3129] 3-(5-(1-(시클로부틸메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3130] 3-(5-(1-(옥사졸-2-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3131] 3-(1-옥소-5-(1-(티아졸-2-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3132] 3-(5-(1-(시클로펜틸메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3133] 3-(5-(1-((5-클로로티오펜-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3134] 3-(5-(1-((2-클로로티아졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3135] 3-(5-(1-(시클로헥실메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3136] 3-(1-옥소-5-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3137] 3-(1-옥소-5-(1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3138] 3-(1-옥소-5-(1-페네틸피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3139] 3-(5-(1-(3-플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3140] 3-(5-(1-(3-클로로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3141] 3-(5-(1-(2-플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3142] 3-(5-(1-(2-클로로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3143] 3-(1-옥소-5-(1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3144] 3-(5-(1-((3,5-디메틸이속사졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3145] 3-(5-(1-((1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3146] 3-(5-(1-((6-메틸피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3147] 3-(5-(1-(3-모폴리노프로필)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3148] 3-(5-(1-(2,6-디플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3149] 3-(5-(1-(2,6-디클로로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3150] 3-(5-(1-(3,5-디플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3151] 3-(5-(1-(3,5-디브로모벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3152] 3-(5-(1-(3-클로로-5-플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3153] 3-(5-(1-(2,5-디플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3154] 3-(5-(1-(2,5-디클로로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3155] 4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)벤조니트릴;

[3156] 3-(5-(1-(4-(하이드록시메틸)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3157] 3-(5-(1-(3,4-디클로로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3158] 3-(5-(1-(4-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3159] 3-(5-(1-(2-클로로-4-플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3160] 3-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)벤조니트릴;

[3161] 3-(5-(1-(2,3-디플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3162] 2-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)벤조니트릴;

[3163] 3-(5-(1-(4-메톡시벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3164] 3-(5-(1-(2,5-디메틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3165] 3-(5-(1-(3,4-디메틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3166] 3-(5-(1-(2,4-디메틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3167] 3-(5-(1-((1H-인다졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3168] 3-(5-(1-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3169] 3-(5-(1-(4-이소프로필벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3170] 메틸 5-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)푸란-2-카복실레이트;

[3171] 3-(5-(1-(나프탈렌-2-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3172] 3-(1-옥소-5-(1-(퀴놀린-2-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3173] 3-(5-(1-(나프탈렌-1-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3174] 3-(5-(1-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3175] 3-(1-옥소-5-(1-(4-(트리플루오로메톡시)벤질)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3176] 3-(5-(1-(4-(1H-피롤-1-일)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3177] 3-(5-(1-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3178] 3-(1-옥소-5-(1-(3-(트리플루오로메톡시)벤질)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3179] 3-(1-옥소-5-(1-(2-(트리플루오로메톡시)벤질)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3180] 3-(5-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3181] 3-(1-옥소-5-(1-(피리딘-2-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3182] 3-(1-옥소-5-(1-(피리딘-3-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3183] 3-(1-옥소-5-(1-(피리딘-4-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3184] 3-(1-옥소-5-(1-(피리미딘-5-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3185] 3-(1-옥소-5-(1-(1-페닐에틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3186] 3-(5-(1-(4-(플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3187] 3-(5-(1-(3,4-디플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3188] 2-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)피리미딘-5-카보니트릴;

[3189] 3-(5-(1-(4-에틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3190] 3-(5-(1-(2-메톡시벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3191] 3-(5-(1-((2-메톡시피리미딘-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3192] 3-(5-(1-(3-플루오로-4-메틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3193] 3-(5-(1-(4-(디플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3194] 4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)벤즈아미드;

[3195] 4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)벤조산;

[3196] 3-(5-(1-(3-(디플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3197] 3-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)벤조산;

[3198] 3-(1-옥소-5-(1-(4-프로필벤질)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3199] 3-(1-옥소-5-(1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3200] 3-(5-(1-(4-(디플루오로메톡시)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3201] 3-(1-옥소-5-(1-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3202] 3-(5-(1-(3-(디플루오로메톡시)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3203] 3-(5-(1-(2-(디플루오로메톡시)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3204] 3-(5-(1-(4-시클로부틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3205] 3-(5-(1-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3206] 3-(5-(1-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3207] 3-(5-(1-(4-(*tert*-부틸)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3208] 3-(5-(1-(4-이소부틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3209] N-(4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)페닐)아세트아미드;

[3210] 3-(5-(1-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3211] 3-(5-(1-((3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-7-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3212] 3-(1-옥소-5-(1-(4-(*tert*-펜틸)벤질)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3213] 3-(5-(1-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3214] 3-(5-(1-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3215] 3-(5-(1-(4-(1H-이미다졸-1-일)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3216] 3-(5-(1-(3-(1H-피라졸-1-일)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3217] 3-(5-(1-(4-시클로헥실벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3218] 3-(1-옥소-5-(1-(피리미딘-2-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3219] 3-(5-(1-(4-브로모벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3220] 3-(5-(1-(4-클로로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3221] 3-(5-(1-(3,5-디클로로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3222] 3-(5-(1-(4-클로로-3-플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3223] 3-(5-(1-(3-클로로-4-플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3224] 3-(5-(1-(2,4-디플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3225] 3-(5-(1-(3-메톡시벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3226] 3-(5-(1-(벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-5-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3227] 3-(5-(1-(2-시클로프로필벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3228] 3-(5-(1-((1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3229] 3-(1-옥소-5-(1-(2-(트리플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3230] 3-(5-(1-(3-이소프로폭시벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3231] 3-(1-옥소-5-(1-(4-(티오펜-3-일)벤질)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3232] 3-(5-(1-(4-시클로펜틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3233] 3-(1-옥소-5-(1-(4-(피롤리딘-1-일)벤질)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3234] 3-(5-(1-(4-플루오로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3235] 3-(5-(1-(2,4-디클로로벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3236] 3-(1-옥소-5-(1-(퀴놀린-8-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3237] 3-(5-(1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3238] 3-(5-(1-((1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3239] 3-(5-(1-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3240] 3-(5-(1-((1H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3241] 3-(5-(1-((1H-피롤-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3242] 3-(5-(1-((1H-이미다졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3243] 3-(5-(1-((1-에틸-1H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3244] 3-(5-(1-((2-아미노피리미딘-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3245] 3-(5-(1-((6-아미노피리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3246] 3-(5-(1-((5-아미노-1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3247] 3-(5-(1-((6-메틸이미다조[2,1-b]티아졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3248] 3-(5-(1-(이미다조[1,2-a]피라진-3-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3249] 3-(5-(1-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-5-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3250] 3-(1-옥소-5-(1-(피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3251] 3-(5-(1-((1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3252] 3-(5-(1-(벤조[d]티아졸-5-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3253] 3-(1-옥소-5-(1-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3254] 3-(5-(1-(이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3255] 3-(5-(1-(이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3256] 3-(5-(1-((1-시클로부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3257] 3-(1-옥소-5-(1-((4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3258] 3-(5-(1-((1H-인돌-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3259] 3-(5-(1-((1H-인다졸-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3260] 3-(5-(1-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3261] 3-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)벤즈아미드;

[3262] 3-(5-(1-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3263] 3-(5-(1-((3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]티아진-6-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3264] 3-(1-옥소-5-(1-((2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3265] 3-(5-(1-((2-(*tert*-부틸)티아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3266] 3-(1-옥소-5-(1-((2-(티오펜-2-일)티아졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3267] 3-(5-(1-((5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3268] 3-(5-(1-((2-모폴리노피리미딘-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3269] 3-(1-옥소-5-(1-((3-페닐-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3270] 3-(5-(1-((6-메틸-1H-인돌-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3271] 메틸
4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1H-피롤-2-카복실레이트;

[3272] 3-(1-옥소-5-(1-((3-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3273] 3-(1-옥소-5-(1-((5-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3274] 3-(5-(1-(3,5-디플루오로-4-하이드록시벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3275] 3-(5-(1-(2-메틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3276] 3-(5-(1-(4-메틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3277] 3-(5-(1-(3,5-디메틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3278] 3-(5-((2S)-1-벤질-2-메틸피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3279] 3-(5-((2R)-1-벤질-2-메틸피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3280] 3-(5-(1-벤질-2-메틸피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3281] 3-(5-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3282] 3-(1-옥소-5-(1-((5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3283] 3-(5-(아제핀-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3284] 3-(5-((R)-아제판-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3285] 3-(5-((S)-아제판-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3286] 3-(1-옥소-5-(1-((1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3287] 메틸 2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)아세테이트;

[3288] 3-(1-옥소-5-(1-페닐피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3289] 3-(5-(1-(3-메틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3290] 3-(5-(1-(2,6-디메틸벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3291] 3-(1-옥소-5-(1-((5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3292] 에틸 2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)아세테이트;

[3293] *tert*-부틸 2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)아세테이트;

[3294] 2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)아세트산;

[3295] 3-(1-옥소-5-(1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3296] 2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)-N-페닐아세트아미드;

[3297] 3-(5-(1-(3-플루오로프로필)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3298] *tert*-부틸 4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)벤조에이트;

[3299] 3-(5-(1-벤질-3,3-디메틸피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3300] 3-(5-(1-벤질-3-메틸피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3301] 3-(5-(1-(2-하이드록시-1-페닐에틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3302] 3-(5-((S)-1-벤질아제판-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3303] 3-(5-(1-벤질-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3304] 3-(5-(1-벤질-2-옥소피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3305] 3-(5-(1-벤질-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3306] 3-(5-(1-((1-벤질-1H-테트라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3307] 3-(1-옥소-5-(1-((5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3308] 3-(5-(1-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3309] 3-(1-옥소-5-(1-((3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3310] 3-(5-(1-((R)-2-하이드록시-1-페닐에틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3311] 3-(5-(1-((1-메틸-1H-인다졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3312] 3-(5-(1-((1,2,4-옥사디아졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3313] 3-(5-(1-(4-하이드록시-3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3314] 2-(4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)페닐)아세토니트릴;

[3315] 3-(5-(1-((7-하이드록시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3316] 3-(5-(1-(2,2-디플루오로-1-페닐에틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3317] 3-(5-(1-((3-플루오로바이시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3318] 3-(5-(1-(2-플루오로-1-페닐에틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3319] 3-(1-옥소-5-(1-((4-옥소-3,4-디하이드로티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3320] 3-(1-옥소-5-(1-(퀴놀린-4-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3321] 3-(5-(1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3322] 6-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)피콜리노니트릴;

[3323] 2-(4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)페녹시)아세토니트릴;

[3324] 3-(5-(1-((1H-인다졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3325] 3-(5-(1-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3326] 3-(5-(1-((7-메틸-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3327] 벤질 4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-카복실레이트;

[3328] 3-(1-옥소-5-(1-(2-페닐아세틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3329] 3-(1-옥소-5-(1-(2,2,2-트리플루오로-1-페닐에틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3330] 3-(5-(1-(4-(5-메틸벤조[d]티아졸-2-일)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3331] 3-(5-(1-(이소퀴놀린-1-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3332] 3-(5-(1-(4-(4-메톡시피페리딘-1-일)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3333] 3-(5-(1-(4-(이소프로필티오)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3334] 3-(1-옥소-5-(1-((S)-1-페닐에틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3335] 2-(4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)페닐)아세트산;

[3336] 3-(5-(1-((7-플루오로퀴놀린-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3337] 3-(5-(1-((2-아미노-4-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3338] 3-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-카복사미드;

[3339] 3-(5-(1-(3-(모폴리노설포닐)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3340] 4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드;

[3341] 3-(1-옥소-5-(1-(티아졸-4-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3342] 3-(1-옥소-5-(1-(퀴녹살린-6-일메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3343] 3-(5-(1-(4-(*tert*-부틸)벤조일)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3344] 3-(5-(1-(4-((4-플루오로벤질)옥시)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3345] 3-(5-(1-((3-메틸이속사졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3346] 3-(5-(1-(이속사졸-3-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3347] 3-(1-옥소-5-(1-((R)-1-페닐에틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3348] 3-(5-(1-(4-(메톡시메틸)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3349] 3-(5-(1-((S)-2-하이드록시-1-페닐에틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3350] 3-(1-옥소-5-(1-(페닐설포닐)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3351] 3-(5-(1-((5-메틸-3-페닐이속사졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3352] 3-(5-(1-(4-((디플루오로메틸)설포닐)벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3353] 3-(1-옥소-5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3354] 메틸 2-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)옥사졸-4-카복실레이트;

[3355] 3-(1-옥소-5-(1-(4-(피리딘-2-일메톡시)벤질)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3356] 3-(5-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3357] 3-(1-옥소-5-(1-((2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3358] 3-(5-(1-벤질피롤리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3359] (R)-3-(5-((R)-1-벤질아제판-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3360] (S)-3-(5-((S)-1-벤질아제판-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3361] 3-(5-(1-벤질아제판-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3362] 3-(5-(1-메틸-2,3,6,7-테트라하이드로-1H-아제핀-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3363] 3-(5-(8-벤질-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3364] 3-(5-(8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3365] 3-(5-(1-아세틸-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3366] (R)-3-(5-((R)-1-아세틸피롤리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3367] 3-(5-(1-아세틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3368] 3-(5-(옥타하이드로인돌리진-7-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3369] (R)-3-(5-((S)-1-벤질아제판-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3370] 3-(5-((R)-1-벤질아제판-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3371] 3-(5-(1-아세틸-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3372] 3-(5-(1-메틸아제판-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3373] (S)-3-(5-((R)-1-벤질아제판-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3374] (S)-3-(5-((R)-1-아세틸피롤리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3375] 3-(5-(1-((6-이소프로폭시피리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3376] 3-(1-옥소-5-(1-((1-페닐-1H-피라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3377] 3-(5-(1-(4-에톡시벤질)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3378] 3-(1-옥소-5-(1-((1-페닐-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3379] 3-(5-(1-((1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3380] 3-(5-(1-(이소티아졸-5-일메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3381] 3-(5-(1-((1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3382] 3-(5-(1-((1H-피라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3383] 3-(5-(1-((5-이소프로폭시피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3384] 3-(1-옥소-5-(1-((1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3385] 3-(1-옥소-5-(1-((1-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3386] 5-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-2-플루오로벤조니트릴;

[3387] 3-(5-(1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3388] 3-(5-(1-((1-에틸-3-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3389] *트랜스*-3-(1-옥소-5-(1-((4-(트리플루오로메틸)시클로헥실)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3390] *시스*-3-(1-옥소-5-(1-((4-(트리플루오로메틸)시클로헥실)메틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온;

[3391] *트랜스*-3-(5-(1-((4-메톡시시클로헥실)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온; 및

[3392] 3-(5-(1-((6-메톡시피리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온,

[3393] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체.

[3394] 추가의 예시적인 IKZF2 억제제는 또한 미국 특허 10,414,755호 및 10,640,489호, 미국 가출원 US2019/0367483호 및 US2019/0359594호, 및 국제 공보 WO2020/012334호 및 WO2019/038717호에 기술되어 있으며, 이들 문헌은 전체가 참조로 포함된다.

[3395] 일부 구현예에서, ZBTB32 억제제와 IKZF2 억제제는 비소세포폐암(NSCLC), 흑색종, 삼중음성 유방암(TNBC), 비인두암(NPC), 미세부수체 안정성 대장암(mssCRC), 흉선종, 유암, 또는 위장관 기질 종양(GIST)을 치료하기 위해 병용된다.

[3396] **실시예**

[3397] 본 발명은 하기 실험 실시예를 참조하여 더욱 상세히 설명된다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공되고, 달리 명시되지 않는 한 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 따라서, 본 발명은 하기 실시예로 제한되는 것으로 해석되어서는 안 되며, 오히려 본원에 제공된 교시의 결과로서 명백해지는 임의의 모든 변형을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[3398] 추가의 설명 없이, 당업자는 선행하는 상세한 설명 및 다음의 예시적인 실시예를 사용하여, 본 발명의 조성물을 제조 및 이용하고 청구된 방법을 실시할 수 있는 것으로 여겨진다. 다음의 실시예는 본 발명의 다양한 구현예를 구체적으로 나타내며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 나머지 부분을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[3399] **실시예 1: 암 세포주에서의 ZBTB32의 발현**

[3400] 이 실시예는 암 세포주에서의 ZBTB32 발현을 기술한다.

[3401] 다양한 암 세포주에서의 ZBTB32 유전자 발현 데이터는 암 세포주 백과사전(CCLE) 데이터베이스(Ghandi, M et al. Nature, 2019, 569:503-508)에서 얻었다. 도 1은 RNAseq 분석으로부터의 특정 세포주에서의 ZBTB32 발현을 보여준다. 도 1 및 표 27에 나타낸 바와 같이, 높은 수준의 ZBTB32를 발현하는 세포는 주로 조혈 및 림프 조직으로부터 유래되고, 림프종, 다발성 골수종, 및 백혈병 계통이다.

표 27

백만개당 전사체 수(TPM) 5 초과의 수준으로 ZBTB32 를 발현하는 세포주의 목록

세포주	원발 부위	계통	ZBTB32 발현(TPM)
JVM2	조혈 및 림프 조직	림프종:NH B 세포	290.205
EHEB	조혈 및 림프 조직	백혈병:CLL	144.784
JVM3	조혈 및 림프 조직	백혈병:CLL	126.08
REC1	조혈 및 림프 조직	림프종:NH B 세포	115.949
HUNS1	조혈 및 림프 조직	다발성 골수종	104.362
SUPM2	조혈 및 림프 조직	림프종:NH T 세포	75.58
CI1	조혈 및 림프 조직	림프종:NH B 세포	68.651
KE97	조혈 및 림프 조직	다발성 골수종	62.521
HH	조혈 및 림프 조직	백혈병:ALL	62.373
MEC1	조혈 및 림프 조직	백혈병:CLL	57.476
MINO	조혈 및 림프 조직	림프종:NH B 세포	52.081
AMO1	조혈 및 림프 조직	다발성 골수종	47.682
SUDHL1	조혈 및 림프 조직	림프종:NH T 세포	46.951
MOLP2	조혈 및 림프 조직	다발성 골수종	46.313
KIJK	조혈 및 림프 조직	림프종:NH T 세포	44.024
KMH2	조혈 및 림프 조직	림프종:호지킨	43.974
BDCM	조혈 및 림프 조직	백혈병:ALL	40.659
EB1	조혈 및 림프 조직	림프종:NH B 세포	37.22
A3KAW	조혈 및 림프 조직	림프종:NH B 세포	34.296
HDLM2	조혈 및 림프 조직	림프종:호지킨	33.046
L540	조혈 및 림프 조직	림프종:호지킨	31.756
HUT102	조혈 및 림프 조직	림프종:NH T 세포	29.964
RAJI	조혈 및 림프 조직	림프종:NH B 세포	29.716
L1236	조혈 및 림프 조직	림프종:호지킨	29.105
MJ	조혈 및 림프 조직	림프종:NH T 세포	26.968
KARPAS299	조혈 및 림프 조직	림프종:NH T 세포	21.63
SR786	조혈 및 림프 조직	림프종:NH T 세포	21.568
GRANTA519	조혈 및 림프 조직	림프종:NH B 세포	19.375
A4FUK	조혈 및 림프 조직	림프종:NH B 세포	16.359

[3402]

세포주	원발 부위	계통	ZBTB32 발현(TPM)
HS611T	조혈 및 림프 조직	림프종:호지킨	14.464
VMCUB1	요로	방광:암종	14.303
JEKO1	조혈 및 림프 조직	림프종:NH B 세포	13.751
NUDHL1	조혈 및 림프 조직	림프종:NH B 세포	13.246
L428	조혈 및 림프 조직	림프종:호지킨	12.78
NCIH854	폐	폐:NSCLC_Adeno	12.137
LS123	대장	결장직장:암종	11.889
HEC108	자궁내막	자궁내막:암종	10.45
DEL	조혈 및 림프 조직	림프종:NH T 세포	10.141
SNU719	위	위:암종	10.113
OCILY3	조혈 및 림프 조직	림프종:NH B 세포	8.488
SNU410	췌장	췌장:암종	7.862
BFTC905	요로	방광:암종	7.574
MDAMB134VI	유방	유방:암종	7.131
NCIH522	폐	폐:NSCLC_Adeno	6.954
LC1F	폐	폐:NSCLC_편평	6.347
NCIH1355	폐	폐:NSCLC_Adeno	5.994
NCIH727	폐	내분비	5.908
SW837	대장	결장직장:암종	5.876
SBC5	폐	폐:SCLC	5.564
RERFGC1B	위	위:암종	5.395
GCIY	위	위:암종	5.387
DMS114	폐	폐:SCLC	5.288
MORCPR	폐	폐:NSCLC_Adeno	5.102
DAUDI	조혈 및 림프 조직	림프종:NH B 세포	5.055

[3403]

[3404] ZBTB32는 다른 DLBCL 유형에 비해 DLBCL(ABC-DLBCL) 환자의 활성화된 B 세포 하위유형에서 가장 일관되고 차별적으로 발현되는 유전자 중 하나인 것으로 나타났다(Care et al. PLoS One. 2013; 8(2):e55895). 따라서, RNA 시퀀싱 분석은 배중심 B 세포 DLBCL(GCB-DLBCL) 세포주보다 ABC-DLBCL에서 훨씬 더 높은 수준의 ZBTB32 발현을 나타냈다(표 28).

표 28

ABC 유형 및 GCB 유형의 DLBCL 세포주에서의 ZBTB32 발현 CPM: 백만 판독당 카운트

유형	ABC					GCB			
세포주	RC-K8	HBL-1	TMD-8	OCI-Ly10	OCI-Ly3	Su-DHL10	Su-DHL5	Su-DHL4	Su-DHL6
ZBTB32 발현 (Log2CPM)	7.21	7.90	7.21	5.49	5.83	-1.42	1.33	-1.38	-0.32

[3405]

[3406] **실시예 2: ZBTB32 녹아웃으로 강화된 CART 활성**

[3407] 이 실시예는 ZBTB32가 CART 세포에서 녹아웃될 때의 생체내 강화된 CART 세포 증식, 사이토카인 생성, 지속성, 고갈 저항성, 및 항종양 활성을 기술한다.

[3408] ***물질 및 방법***

[3409] *CART 생성*

[3410] 이전에 신선한 혈액에서 단리한 동결 T 세포를 해동하고, 0일차에 1:3의 세포 대 비드 비로 CD3/CD28 비드(Thermofisher)를 사용하여 활성화하였다. 다음 날, $10x10^6$개 세포를 항생제 없이 6웰 플레이트에서 5 mL의 T 세포 배지에 플레이팅하고, GFP(CAR 암호화 서열 결여) 또는 CAR19-GFP 바이러스를 적가하였다(MOI=1). 3일차에, CRISPR-Cas9 전기천공을 수행하여 아래와 같이 CAR19-GFP 형질도입된 세포에서 ZBTB32를 녹아웃시켰다. trRNA 및 gRNA를 별개의 튜브에서 2시간 동안 98℃까지 가열하여 RNA 2차 구조를 변성시키고 온도를 38℃까지 점진적으로 낮추어 어닐링한다. 별개의 튜브에서, Cas9 버퍼, Cas9 단백질, trRNA, 및 gRNA를 순서대로 첨가하고 첨가할 때마다 잘 혼합하여 RNP 혼합물을 생성한다.Cas9:tracerRNA:gRNA의 최종 비는 1:2:2이다. 세포를 준비하는 동안 샘플을 37℃에서 10분 동안 인큐베이션한다. T 세포를 수집하고, 원심분리하고, 따뜻한 OPTI-MEM으로 세척하고, 원심분리하고, T 버퍼(Neon Transfection System)에 $20x10^6$개 세포/ml로 재현탁한다. 100 uL의 T 세포를 50 uL의 RNP 믹스와 혼합하고 실온에서 5분 동안 인큐베이션한다. Neon 기기를 사용하여, 1600 V, 10 ms, 3회 펄스의 설정으로 세포를 전기천공하고, 완전한 T 세포 배지가 있는 6웰 플레이트로 옮겼다. ZBTB32 gRNA6 서열: CCAGCCGATCAGAGCCATAG (서열번호 3004). ZBTB32 gRNA7 서열: GCTCTGGAGCCAGAACCAGT (서열번호 3005). 4일차부터, 격일로 신선한 배지를 추가하여 세포를 증식시켰다. 세포 크기가 400 fm에 도달했을 때 CS10 동결 배지를 사용하여 세포를 동결시켰다.

[3411] *차세대 시퀀싱(NGS) 및 T7 엔도뉴클레아제 I(T7E1) 분석*

[3412] 동결하기 전에 세포를 채취하고, PureLink Genomic DNA Mini Kit(Invitrogen)를 사용하여 게놈 DNA를 단리하였다. 편집 부위 주변 DNA 단편을 Q5 고충실도 마스터 믹스(NEB)를 사용하여 PCR로 증폭시켰다. ZBTB32 gRNA6 NGS F: 5'-CCACAGGCTTGAAATGAGATG-3' (서열번호 3006), ZBTB32 gRNA6 NGS R: 5'-CATACACAAAGTTCAGGAGC-3' (서열번호 3007), ZBTB32 gRNA7 NGS F: 5'-GACAAGAAGCTGCTGCCACA-3' (서열번호 3008), ZBTB32 gRNA7 NGS R: 5'-GGAACCTGGAAGGAACAGTG-3' (서열번호 3009). Qiagen PCR 정제 키트를 사용하여 PCR 산물을 정제하고 NGS를 위해 제출하였다. T7E1 분석을 수행하기 위해, 편집 부위 주변 DNA 단편을 Q5 고충실도 마스터 믹스(NEB)를 사용하여 PCR로 증폭시켰다. ZBTB32 gRNA6 T7 F: 5'-ATTTCCATTCTCTCGCCACC-3' (서열번호 3010), ZBTB32 gRNA6 T7 R: 5'-CTGGGCAAAGGTAGAAGGGC-3' (서열번호 3011), ZBTB32 gRNA7 T7 F: 5'-GGTCTAGTGCTCTGCCTCCA-3' (서열번호 3012), ZBTB32 gRNA7 T7 R: 5'-GCGCCAACTCACTGTACCATT-3' (서열번호 3013). PCR 산물을 정제하고 200 ng의 정제된 DNA를 변성시키고 10X NEBuffer2를 사용하여 천천히 어닐링하였다. 어닐링된 PCR 산물에 T7 엔도뉴클레아제 I(NEB)를 첨가하고 37℃에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 절단되지 않은 대조군에 대해서는 T7E1 효소를 첨가하지 않았다. 편집이 발생했는지 확인하기 위해, 절단된 샘플과 절단되지 않은 샘플을 사용하여 전기영동 겔을 실행하였다.

[3413] *항원 의존적 증식 분석*

[3414] TMD8 세포에 10,000 rad로 조사하고 50,000개의 조사된 세포를 96웰 플레이트에서 100 ul T 세포 배지에 플레이팅하였다. GFP(비-CAR) T 세포 또는 CART 세포를 해동하고, 다양한 이펙터 대 표적 세포(E:T)의 비(10:1, 5:1, 2.5:1, 1.25:1, 0.625:1, 및 0.3125:1)에 대해 연속 희석하고, 조사된 TMD8 세포 상부 100 ul의 T 세포 배지에 플레이팅하였다. 세포를 3일 및 5일 동안 인큐베이션하고, live/dead, CD3, CD4, CD8, 및 GFP 염색을 이용해 유세포 분석으로 분석하였다. GFP%는 항원 의존적 증식 동역학을 결정하는 데 사용된다.

[3415] *항원 의존적 사멸 분석*

[3416] TMD8-루시퍼라제 세포를 96웰 플레이트에서 100 ul의 T 세포 배지에 플레이팅하였다(25,000개/웰). CART 세포를 해동하고, 다양한 E:T의 비(10:1, 5:1, 2.5:1, 1.25:1, 0.625:1, 및 0.3125:1)에 대해 연속 희석하고, TMD8-루시퍼라제 세포 상부 100 ul의 T 세포 배지에 플레이팅하였다. 세포를 48시간 및 72시간 동안 인큐베이션하였다. 각 시점에, 제조사의 지침에 따라 MSD를 위한 배지 100 ul를 수집하고, 100 ul의 Bright Glo 시약(Promega)을 첨가하고, 실온에서 10분 동안 인큐베이션한 후 발광을 판독하였다. TMD8-루시퍼라제 세포 단독을 0% 사멸 대조군으로 사용하였다.

[3417] *TMD8 모델을 이용한 생체내 효능 연구*

[3418] TMD8 세포를 해동하고, 저장소에서 기하급수적으로 배양하고, 0일차에 이식을 위해 수집하였다. 채취시, 세포를 세척하고, 이식을 위해 $CaCl_2$ 또는 $MgCl_2$가 없는 1:1 비의 PBS 및 매트리겔에 100 μl당 5 x10^6개 세포의 농도로 재현탁하였다. 면역손상된 NSG 마우스(Jackson Laboratory)의 우측 옆구리에 세포를 피하 이식하였다. 기준선 체중도 이식 시점에 기록하였다. 9일차에, 종양을 캘리퍼링하고 종양 부피를 기준으로 무작위화하였다. 평균 종양 부피는 178.3 mm^3이었다. 10일차에 CART 주입을 시행하였다. GFP wt(비-CAR) T 세포 및 CART 세포를 해동하고, RPMI 1640 + 10% 열 불활성화 소태아혈청(FBS)에 세척하였다. 세포를 Cellometer Vision(Nexcelcom)에서 계수하고, 다시 세척한 후 주사를 위해 PBS에 재현탁하였다. 각 샘플의 GFP 양성 백분율에 기초하여 PBS 100 μl당 1 x10^6개 CAR+ 세포의 최종 농도로 세포를 재현탁하였다. 생체내 주사를 마우스의 꼬리 정맥에 정맥내로 전달하였다. 마우스의 한 그룹은 음성 대조군으로서 100 μl의 PBS 주사를 받았다. 이후 종양 부피와 체중을 주당 2~3회 모니터링하였다.

[3419] CART 주입 2주 후 시작하여 측면 꼬리 정맥 천자를 통해 채혈하고, 이후 6주까지 계속하였다. 각 시점에 약 50 μl의 전혈을 EDTA 코팅 모세관에 수집하였다. 유세포 분석을 위해 30 μl의 혈액을 플레이팅하여 염색하고, 나머지 혈액은 13,000 rpm으로 5분 동안 원심분리하였다. 혈장을 튜브에서 추출하여 플레이팅하고 사이토카인 평가를 위해 -80℃에 보관하였다.

[3420] *TMD8-루시퍼라제 모델을 이용한 생체내 효능 연구*

[3421] Jackson Laboratory로부터 6주령 암컷 NSG 마우스를 받았다. 동물 식별을 위한 전자 트랜스폰더를 종양 이식 1일 전에 좌측 옆구리에 이식하였다. TMD8-Luc 세포를 10% 소태아혈청 및 1% L-글루타민을 함유하는 RMPI-1640 배지로 배양하였다. 대수 성장기의 세포를 채취하고 저온 멸균 PBS에서 1회 세척하였다. 세포를 1:1 비의 PBS 및 매트리겔에 25x10^6개/ml의 농도로 재현탁하고, 얼음 위에 놓고, 마우스 우측 옆구리에 200 ul를 피하 주사하였다. 마우스당 총 세포 수는 5 x10^6개였다. 종양 이식 9일 후, 마우스를 무작위 배정하였다. 야생형 또는 ZBTB32KO gRNA6 CAR T 세포를 해동하고, RPMI 1640 + 10% 열 불활성화 소태아혈청(FBS)으로 세척하고, Cellometer Vision(Nexcelcom)으로 계수하였다. CART 세포를 300 g로 10분 동안 원심분리하고, 저온 PBS에 각각의 농도로 재현탁하고, 주사할 때까지 얼음에 보관하였다. 마우스 꼬리 정맥을 통해 200 μl PBS(비히클) 또는 2 x10^6개 또는 0.4 x10^6개 야생형 또는 ZBTB32KO gRNA6 CAR T 세포를 함유하는 200 ul PBS를 정맥 주사하였다. 이후 종양과 체중을 주당 2~3회 모니터링하였다. TMD8-Luc 세포는 루시퍼라제를 발현한다. 루시퍼라제 신호를 측정하기 위해, 마우스에 200 ul 용량의 15 mg/ml 루시페린 기질을 IP 주사하고, 정량화를 위해 10분 후 이미지를 촬영하였다.

[3422] *유세포 분석*

[3423] 혈액 샘플을 96웰 U자형 바닥 플레이트(각 패널당 10~30 ul 혈액)로 옮기고, 웰당 150 ul의 ACK 용해 완충액(Quality Biological, Cat# 118-156-721)을 첨가하여 적혈구를 용해하였다. 실온에서 2분간 인큐베이션한 후, 각 웰에 두벨코 인산염 완충 식염수(DPBS) 100 ul를 첨가하고, 세포를 1500 rpm으로 5분 동안 원심분리하고 200 ul의 DPBS로 세척하였다. 세포 표면 및 전사 인자 패널의 경우, 세포를 하기 설명된 염색 절차로 직접 처리하였다. 사이토카인 패널의 경우, 사이토카인 발현을 자극하기 위해, PMA(Sigma, 최종 농도: 10 ng/ml) 및 로노마이신(Sigma, 최종 농도: 1 ug/ml)을 함유하는 200 ul의 T 세포 배양 배지(RPMI 1640 + 10% FBS + 1x 피루브산나트륨 + 1x NEAA + 1x L-글루타민 + 1x HEPES + 1x 2-머캅토에탄올 + 1X 페니실린/스트렙토마이신)에 세포를 재현탁하고, 37℃ 인큐베이터에서 3시간 동안 인큐베이션하였다. 브레펠딘 A(BioLegend, 최종 농도: 10 ug/mL)를 각 웰에 첨가하고, 세포를 37℃ 인큐베이터에서 1시간 동안 추가로 인큐베이션하였다. 세포를 1500 rpm으로 5분 동안 원심분리하고 200 ul의 DPBS로 세척하였다.

[3424] 이어서 세포를 DPBS 중 Zombie NIR(1:1500) 100 ul로 재현탁하였다. 실온의 암실에서 15분간 인큐베이션한 후, 세포를 1800 rpm으로 3분 동안 원심분리하고, FACS 완충액(1000 mL DPBS + 40 mL 열 불활성화 FBS + 1 mL 0.5M EDTA pH 8.0)으로 세척하였다.

[3425] 세포 표면 염색의 경우, 세포를 마우스 Fc 차단 ab(Miltenyi, Cat# 130-092-575, 1:25 희석) 및 인간 Fc 차단 ab(BD, Cat# 564220, 1:10 희석)를 함유하는 50 ul의 FACS 완충액으로 재현탁하고, 실온의 암실에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, FACS 완충액에 50 ul의 2x 표면 항체 혼합물을 첨가하고, 혼합하고, 실온의 암실에

서 30분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 FACS 완충액으로 2회 세척하고, BD Fortessa 유세포 분석기를 사용하여 분석하였다.

[3426] 세포내 염색의 경우, 세포를 200 ul 1x 고정/투과 완충액(Invitrogen, Cat# 00-5523-00)으로 재현탁하고, 혼합하고 실온의 암실에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 200 ul 1x 투과 완충액으로 2회 세척하고, 1x 투과 완충액 중 1x 세포내 항체 혼합물 100 ul로 재현탁하고, 실온의 암실에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 200 ul 1x 투과 완충액으로 세척하고, 실온에서 30분 동안 DPBS 중 0.05% 파라포름알데히드 200 uL로 고정시켰다. 고정 후, 세포를 원심분리하여 파라포름알데히드를 제거하고, BD Fortessa 유세포 분석기를 사용하여 분석하기 위해 200 uL의 FACS 완충액에 재현탁하였다.

표 29

유동 항체 목록

표면	컬러	판매회사	클론	Cat#	희석
L/D (Zombie NIR)	APC/Cy7	Biolegend		423106	1:1500
mCD11b	PerCP-Cy5.5	BioLegend	M1/70	101228	1:100
CD45	APC	BioLegend	2D1	368512	1:100
CD3	BV510	BioLegend	OKT3	317332	1:50
CD4	BUV737	BD	SK3	612748	1:100
CD8	BUV395	BD	RPA-T8	563795	1:100
TIGIT	BV421	BioLegend	A15153G	372710	1:100
PD1	PE-Dazzle594	BioLegend	EH12.2H7	329940	1:100
TIM3	BV785	BioLegend	F38-2E2	345032	1:100
LAG3	PE/Cy7	BioLegend	7H2C65	369208	1:100
전사 인자	컬러	판매회사	클론	Cat#	희석
L/D (Zombie NIR)	APC/Cy7	Biolegend		423106	1:1500
CD45	BV785	BD	HI30	563716	1:100
CD3	BV510	BioLegend	OKT3	317332	1:50
CD4	BUV737	BD	SK3	612748	1:100
CD8	BUV395	BD	RPA-T8	563795	1:100
Eomes	PE/Cy7	Thermo	WD1928	25-4877-42	1:100
Tcf7	AF647	BioLegend	7F11A10	655204	1:50
Tox	PE	Miltenyi	REA473	130-120-716	1:100
Tbet	BV711	BioLegend	4B10	644820	1:100
사이토카인	컬러	판매회사	클론	Cat#	희석
L/D (Zombie NIR)	APC/Cy7	Biolegend		423106	1:1500
CD45	BV785	BD	HI30	563716	1:100
CD3	BV510	BioLegend	OKT3	317332	1:50
CD4	BUV737	BD	SK3	612748	1:100
CD8	BUV395	BD	RPA-T8	563795	1:100
IL2	BV421	BioLegend	MAQ1-17H12	500328	1:100
IFNg	PE/Cy7	BioLegend	4S.B3	502528	1:100
TNFa	PerCP/Cy5.5	BioLegend	MAb11	502926	1:100
GranzB	APC	BioLegend	QA16A02	372204	1:100
GranzK	AF594	BioLegend	GM26E7	370506	1:100

[3427]

[3428] *비장으로부터의 CART 단리*

[3429] 종점(53일차)에, 나머지 14~15마리의 종양이 없는 마우스를 모두 희생시키고 비장을 수집하였다. 70 μm 필터를 통해 50 ml 원추형 튜브 내의 약 10 ml의 배지(RPMI + 10% FBS)에 비장을 분쇄하였다. 비장 세포가 원추형 튜브 내에 수집되도록 필터를 배지로 세척하였다. 4개 또는 5개의 비장을 하나로 합하였다. 수집 튜브를 1500 rpm으로 5분 동안 회전시키고, 세포 펠릿을 1 ml의 ACK 용해 완충액(Quality Biological, Cat# 118-156-721)으로 재현탁하고, 실온에서 2분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 DPBS로 세척하고, live/dead로 염색하고, FACSAria 분류기를 사용하여 GFP 양성의 살아있는 세포를 분류하도록 처리하였다.

[3430] *통계 분석*

[3431] GraphPad Prism 소프트웨어를 사용해 일원 분산분석 및 독립표본 *t*-검정을 수행하여 통계적 차이를 결정하였다.

[3432] ***결과***

[3433] 인간 T 세포 매개 항종양 면역 반응에서 ZBTB32의 역할을 조사하기 위해, 야생형(wt) 및 ZBTB32 KO CAR19-GFP T 세포를 생성하였다. CAR 양성은 GFP 및 항-CD19 CAR 이디오타입 항체 염색 유세포 분석에 의해 결정되었고(**도 2a**), 유전자 편집 효율은 T7E1 절단 분석 및 NGS에 의해 확인되었다(**도 2b** 및 **도 2c**). **도 2a**에 도시된 바와 같이, CAR19는 ZBTB32 파괴가 없는 야생형 세포와 비교하여 ZBTB32 녹아웃 세포에서 유사한 수준으로 발현된다. ZBTB32 KO CART 세포는 또한 시험관내에서 wt CART 세포와 비교하여 유사한 항원(CD19) 의존적 증식 및 암세포 사멸을 나타냈다(**도 3a** 및 **도 3b**). ZBTB32 KO CART 세포는 시험관내에서 암세포와 공동 배양시 더 높은 수준의 염증촉진성 사이토카인 IFNg, IL2, 및 TNF알파를 생성하였다(**도 3c**).

[3434] 다음으로, wt 및 ZBTB32 KO CART 매개 항종양 면역 반응의 생체내 효능을 평가하기 위해 TMD8 및 TMD8 루시퍼라제 종양 모델을 사용하여 생체내 연구를 수행하였다. TMD8 모델의 경우, 마우스당 $1x10^6$개 CAR+ 세포를 이식하였고, TMD8 루시퍼라제 종양 모델의 경우, 마우스당 $0.4x10^6$개 CAR+ 세포 및 마우스당 $0.4x10^6$개 CAR+ 세포를 이식하였다. 이들 실험의 데이터는 **도 4** 내지 **도 7**에 도시되어 있다.

[3435] TMD8 모델의 첫 번째 실험의 경우, 10일차에 GFP wt(비-CAR), wt 또는 ZBTB32 KO CART 세포를 마우스당 $1x10^6$개 CAR+ 세포의 용량으로 주사하였다. **도 4a** 및 **도 4b**에 도시된 바와 같이, ZBTB32 KO CART 세포(gRNA 6 또는 gRNA 7)로 처치된 동물은 wt CART 세포로 처치된 동물과 비교하여 이른 시점(25일차에서 39일차 사이의 시점)에 더 작은 종양 부피를 나타냈다. 데이터는 ZBTB32 KO CART 세포가 wt CART 세포와 비교하여 보다 빠른 종양 제어를 가짐을 보여준다.

[3436] TMD8-Luc 모델을 사용한 다음 실험에서는, 9일차에 wt 또는 ZBTB32 KO CART 세포를 마우스당 $2x10^6$개 CAR+ 세포의 용량으로 주사하였다. **도 5a** 및 **도 5b**에 도시된 바와 같이, ZBTB32 KO CART 세포로 처치된 종양 보유 동물은 wt CART 세포로 처치된 동물에 비해 더 작은 종양 부피를 나타냈다. 데이터는 wt CART 세포보다 ZBTB32 KO CART 세포에 의한 더 빠른 종양 제어를 보여준다. ZBTB32 KO CART 세포로 처치된 TMD8-Luc 종양 보유 동물의 생체발광 이미징은 wt CART 세포보다 ZBTB32 KO CART 세포에 의한 더 빠른 종양 제어를 나타냈으며(**도 6a**), wt CART 세포로 처치된 마우스보다 ZBTB32 KO CART 세포로 처치된 마우스에서 21일차에 유의하게 더 낮은 생체발광을 나타냈다(**도 6b**). 유사하게, 종양 보유 마우스를 마우스당 $0.4x10^6$개 CAR+ 세포로 처치한 경우, wt CART 세포보다 ZBTB32 KO CART 세포에 의한 더 빠른 종양 조절이 관찰되었다(**도 7a** 내지 **도 7d**). 또한, wt CART 세포로 처치된 5마리 마우스 중 3마리는 종양 재발을 보인 반면, ZBTB32 KO CART 세포로 처치된 마우스는 종양 재발을 보이지 않아, ZBTB32 KO CART 세포에 의한 면역 보호의 지속성이 더 우수함을 분명히 나타낸다(**도 7a** 내지 **도 7d**). 이들 실험의 데이터는 ZBTB32 KO CART 세포가 생체내에서 wt CART 세포에 비해 종양 세포 사멸에 더 강력하고, 종양 세포를 더 빨리 제거하고, 더 나은 장기적 면역 보호를 가져 종양 재발을 방지함을 일관되게 보여준다(**도 4** 내지 **도 7**).

[3437] T 세포 상태는 일련의 전사 인자에 의해 동적으로 제어된다. TCF7은 줄기세포 기억-유사 T 세포(Tscm) 상태에 중요한 핵심 전사 인자이다. 종양 내의 $TCF7^+CD8^+$ T 세포 빈도는 많은 인간 암에서 PD-1 차단 후 반응 및 더 나은 환자 생존을 예측하는 것으로 나타났다. 전사 인자 Eomes 발현은 Tscm 세포에서 낮고, 고갈되거나 말기 분화된 $CD8^+$ T 세포에서 증가한다. 최근 연구에서 TOX는 CD8 T 세포를 후성적으로 재프로그래밍하여 만성 바이러스 감염 및 암이 있는 기간 동안 T 세포 고갈을 유도하는 전사 인자로서 확인되었다.

[3438] ZBTB32와 T 세포 상태 사이의 관계를 조사하기 위해, CART 세포에서 T 세포 전사 인자의 발현에 대한 ZBTB32 녹아웃의 효과를 평가하였다. 유세포 분석 결과 ZBTB32 KO CART 세포는 더 높은 수준의 TCF7 및 감소된 수준의 Eomes를 갖는 것으로 나타났다(**도 8a** 내지 **도 8d**, 및 **도 13a** 및 **도 13b**). TOX의 수준은 또한 ZBTB32 KO CART 세포에서 더 낮았다(**도 13c**). 이 데이터는 ZBTB32가 생체내 항종양 면역 반응 동안 T 세포 상태를 조절함을 시사한다.

[3439] wt CART 세포와 비교하여, 혈액 내 총 ZBTB32KO CART 세포(CD4+ 및 CD8+ T 세포)가 더 많았다(**도 9a** 내지 **도 9c**). CD4+ T 세포 집단(**도 10a** 내지 **도 10c**) 및 CD8+ T 세포 집단(**도 10d** 내지 **도 10f**) 모두에서 ZBTB32KO CART 세포를 생성하는 IL2, IFNg, 및 TNF알파 사이토카인의 더 많은 수가 또한 관찰되었다.

[3440] 중요하게도, ZBTB32 KO CART 세포는 wt CART 세포와 비교하여 PD1, TIM3, 및 LAG3과 같은 고갈 마커의 수준이 현저히 낮았다(**도 11a** 내지 **도 11d** 및 **도 14a** 내지 **도 14f**). 이 데이터는 ZBTB32 KO CART 세포가 생체내 고갈에 대해 더 저항력이 있음을 시사한다. 또한, 마우스에서 종양이 제거되었을 때, wt CART 세포의 수에 비해 마우스의 비장에서 3~5배 더 많은 수의 ZBTB32KO CART 세포가 관찰되었다(**도 12a**). 마우스의 비장에서 CD4+ CART 세포와 CD8+ CART 세포 모두에서 총 세포 수의 증가가 관찰되었다(**도 12b** 및 **도 12c**). 종양 제거 후 마우스에서 ZBTB32KO CART 세포 수의 이러한 증가는 생체내에서 ZBTB32KO CART 세포의 향상된 지속성을 나타낸다.

[3441] ***요약***

[3442] CART 세포에서 ZBTB32 녹아웃은 생체내에서 CART 세포 증식, 사이토카인 생성, 지속성, 고갈 저항성을 강화하고 궁극적으로 보다 강력하고 우수한 장기적 항종양 활성을 강화한다. CART 세포에서의 이러한 유익한 효과는 주요 T 세포 전사 인자, 고갈 유전자 및 T 세포 상태에 대한 ZBTB32의 조절을 고려할 때, 단독으로 또는 표적 또는 기타 IO 요법과 조합하여 ZBTB32 억제에 의해 고형 종양에도 적용 가능할 수 있다.

[3443] **실시예 3: 암세포에 대한 ZBTB32 녹아웃의 효과**

[3444] 이 실시예는 암세포의 성장에 대한 ZBTB32 녹아웃의 효과를 기술한다.

[3445] TMD8-cas9 안정적 세포를 *Cas9* 함유 렌티바이러스 형질도입을 통해 제조하고 20 ug/ml 블라스티시딘으로 선별하였다. 이어서, TMD8-cas9 세포를 비표적화 gRNA(gRNA NT, GTAGCGAACGTGTCCGGCGT(서열번호 3014)) 또는 ZBTB32 gRNA6(CCAGCCGATCAGAGCCATAG(서열번호 3004))를 포함하는 렌티바이러스로 감염시키고, 0.5 ug/ml 퓨로마이신으로 선별하였다.

[3446] 시험관내 세포 성장 동역학을 측정하기 위해, TMD8 gRNA NT 또는 TMD8 ZBTB32 gRNA6 안정적 세포를 384웰 플레이트에 시딩하고, 0, 1, 2, 3, 및 4일차에 CellTiter-Glo 발광 세포 생존력 키트를 사용하여 세포 성장을 측정하였다. **도 15a**에 도시된 바와 같이, TMD8 세포에서 ZBTB32의 녹아웃은 대조군 세포와 비교하여 시험관내 세포 증식을 감소시켰다.

[3447] 생체내 종양 성장 동역학을 결정하기 위해, TMD8 gRNA NT 및 TMD8 ZBTB32 gRNA6 세포를 $CaCl_2$ 또는 $MgCl_2$가 없는 1:1 비의 PBS 및 매트리겔에 재현탁하였다. 1500 rpm에서 5분간의 수집 및 회전 후, 이식을 위해 100 μl당 $5x10^6$개 세포의 농도로 세포를 재현탁하였다. 0일차에 NSG 마우스의 우측 옆구리에 세포를 피하 이식하였다(마우스당 5 $x10^6$개 세포, 그룹당 20마리 마우스). 매주 2~3회 캘리퍼스 측정을 통해 종양을 모니터링하였다. 종양 부피가 종점(>1000 mm^3)에 가까워짐에 따라 마우스를 희생시켰다. 종점(23일차)에, 대조군(gRNA NT) 및 ZBTB32 KO TMD8 종양 그룹에 각각 7마리 및 12마리의 마우스가 남았다.

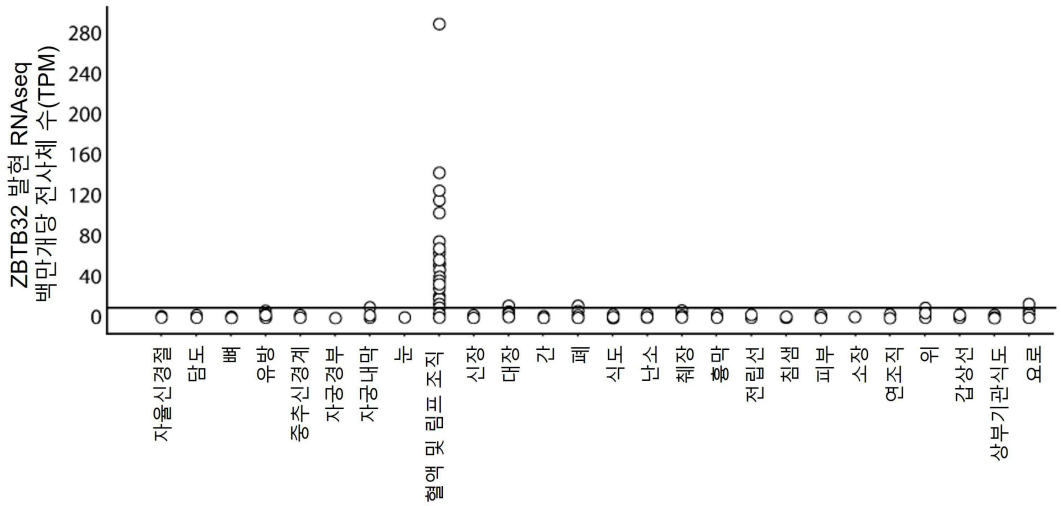
[3448] 대조군(gRNA NT) TMD8 종양은 일관되게 ZBTB32KO 종양보다 약간 빠르게 성장하였다. 23일차의 대조군에서 평균 종양 부피의 약간의 감소는 종점(>1000 mm^3)에 가까운 종양을 가진 여러 마리의 마우스가 21일차의 이전 측정에서 희생되었다는 사실에 기인할 수 있다. **도 15b** 및 **도 15c**는 ZBTB32 KO TMD8 종양이 시간 경과에 따라 생체내에서 지연된 성장 동역학을 일관되게 나타냈음을 보여준다.

[3449] **균등물**

[3450] 본원에 인용된 각각의 모든 특허, 특허 출원, 및 공개문헌의 개시 내용은 전체가 본원에 참조로 포함된다. 본 발명은 특정 구현예와 관련하여 개시되었지만, 당해 분야의 다른 당업자가 본 발명의 진정한 사상 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 본 발명의 다른 구현예 및 변형예를 고안할 수 있을 것임이 분명하다. 첨부된 청구범위는 이러한 모든 구현예 및 동등한 변형예를 포함하는 것으로 해석되도록 의도된다.

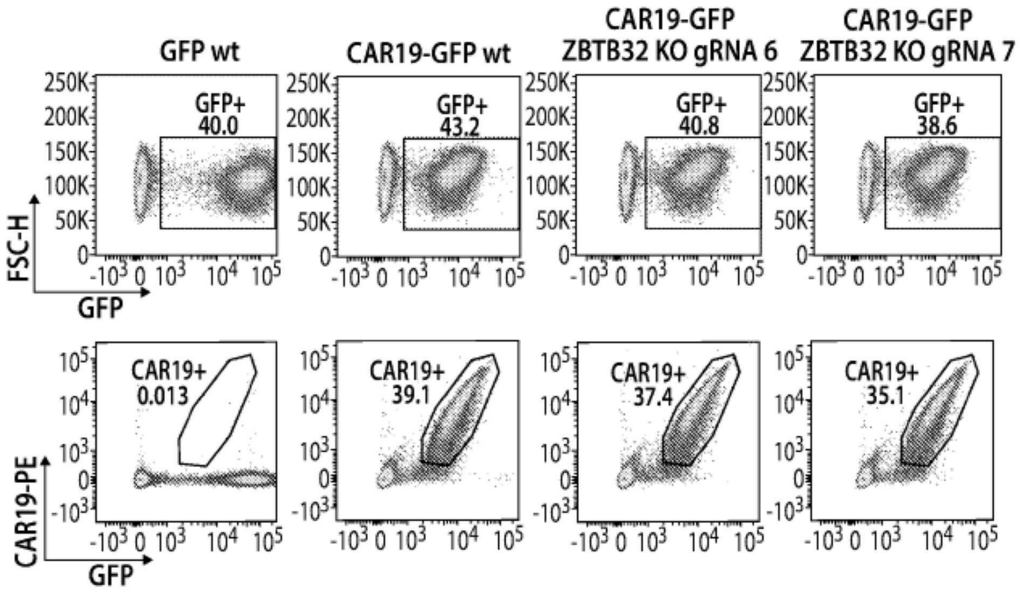
도면

도면1

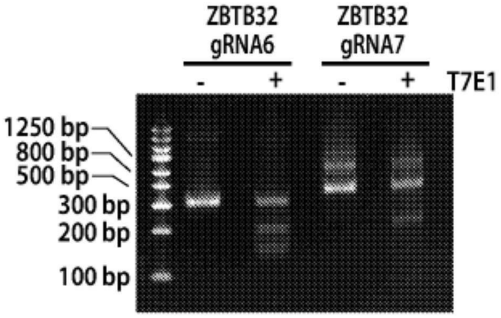


원발 부위

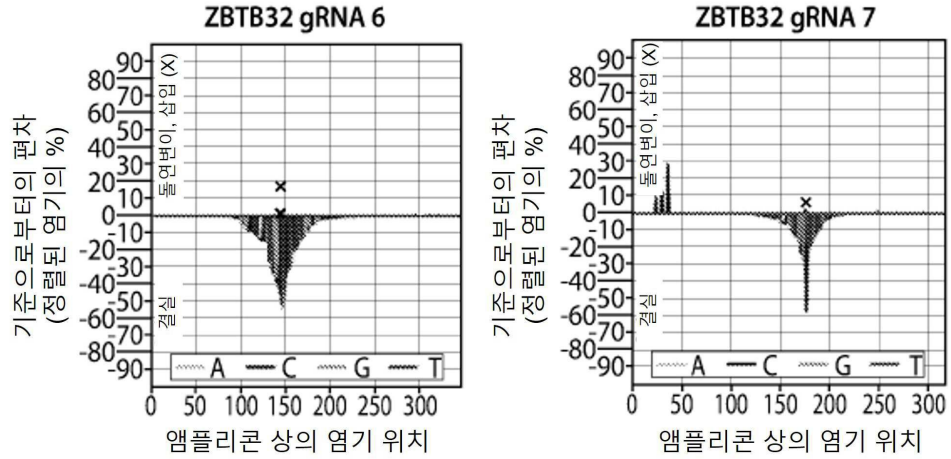
도면2a



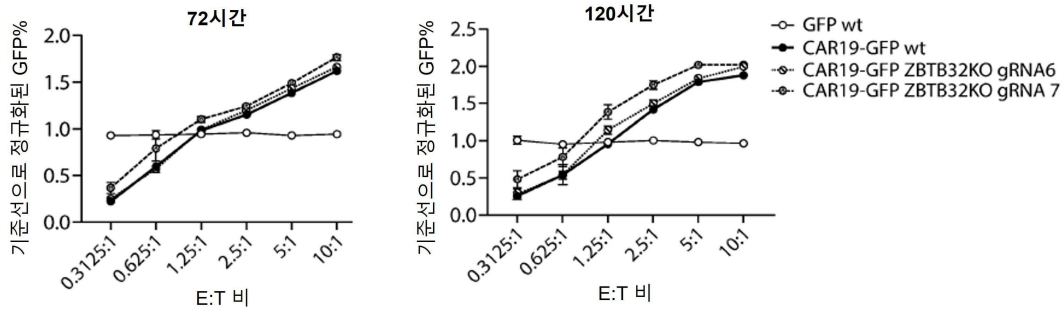
도면2b



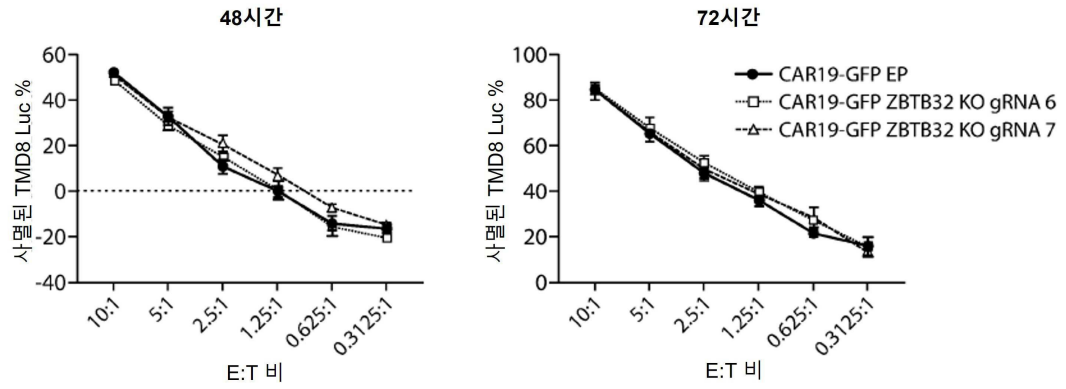
도면2c



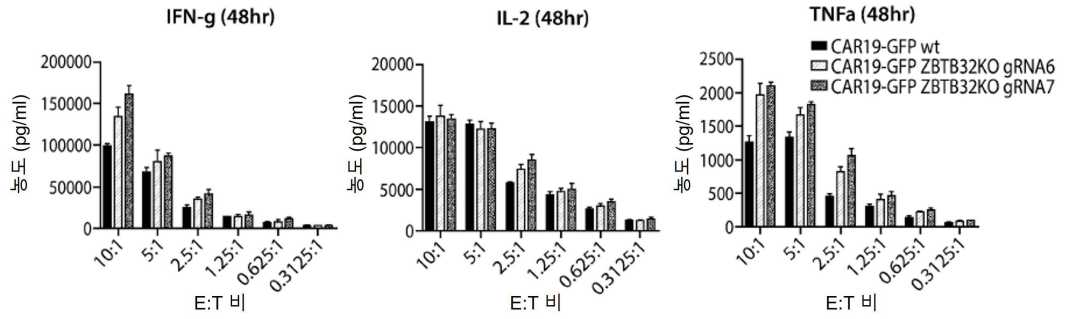
도면3a



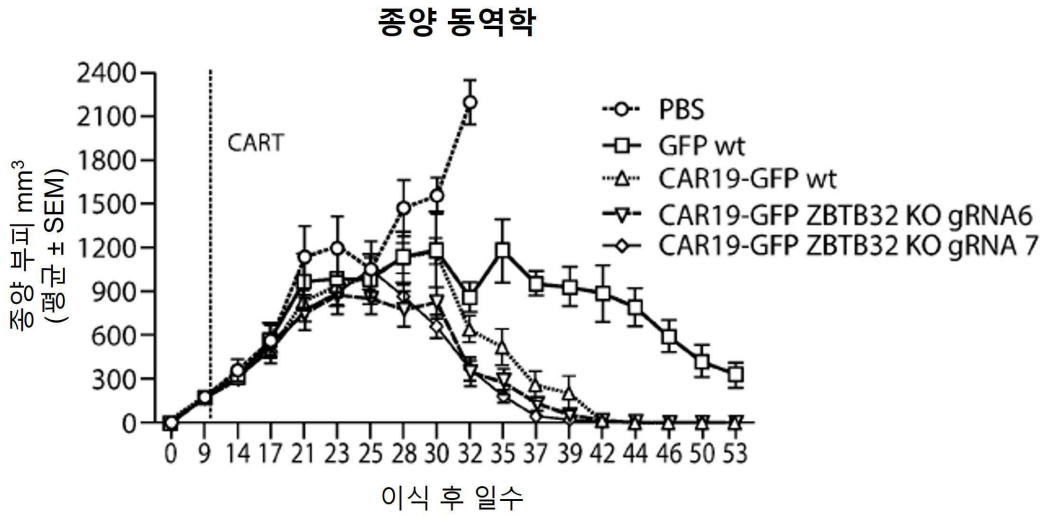
도면3b



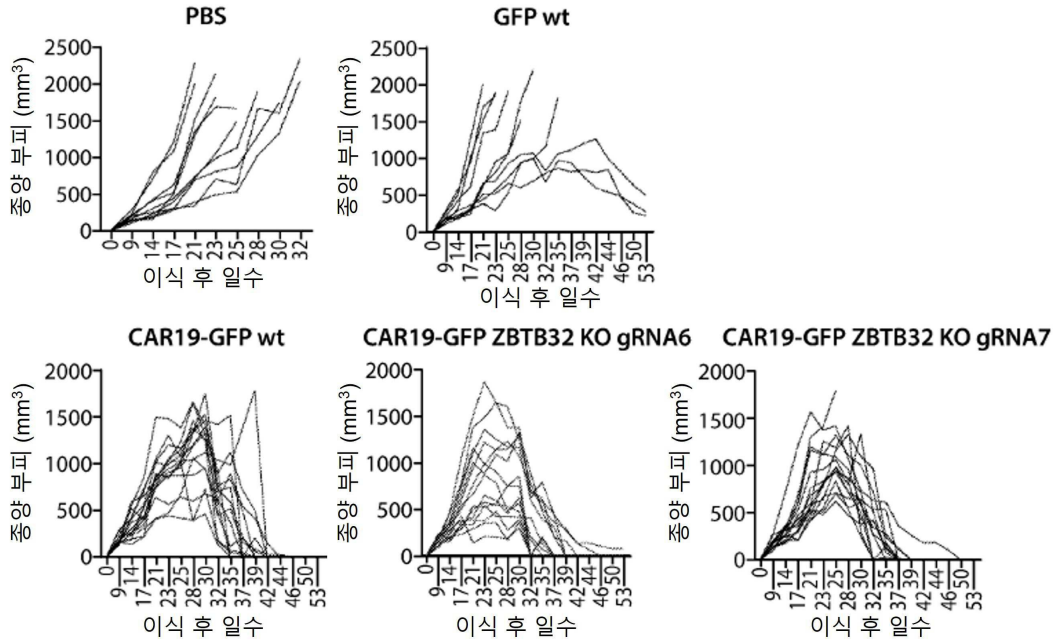
도면3c



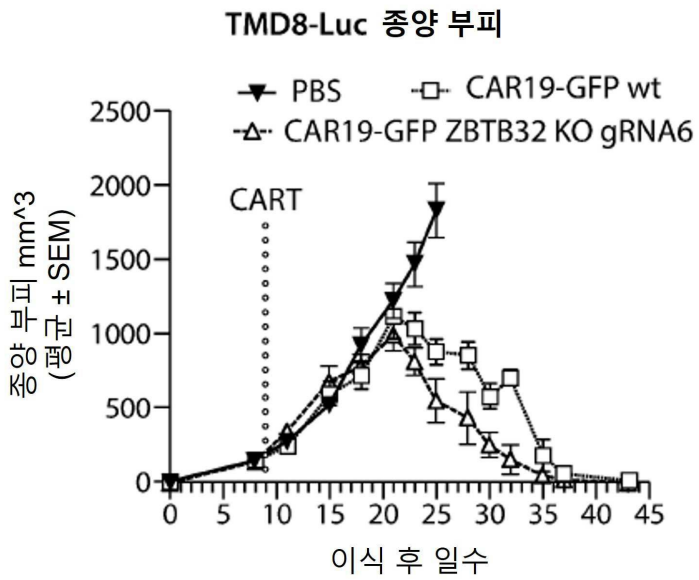
도면4a



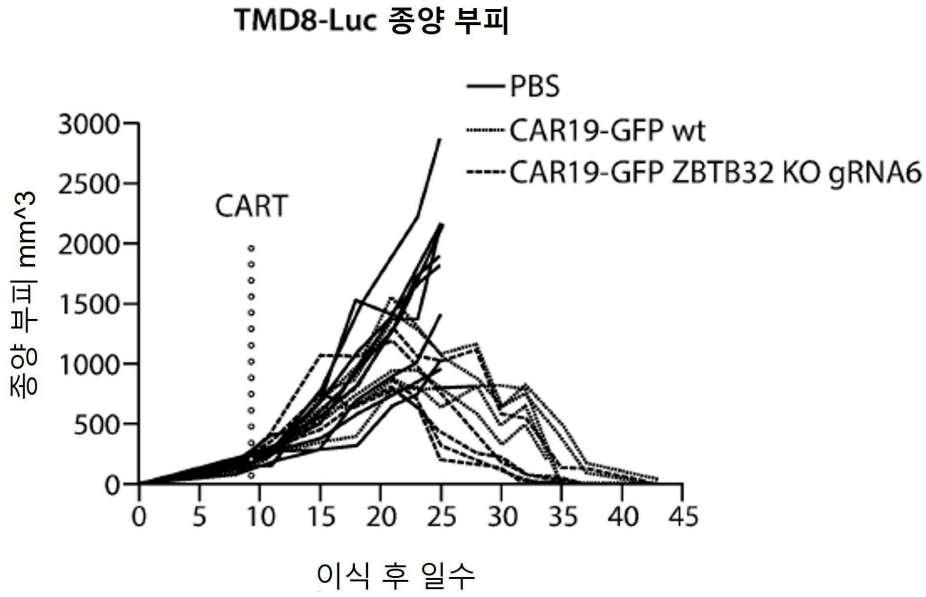
도면4b


PBS
GFP wt
CAR19-GFP wt
CAR19-GFP ZBTB32 KO gRNA6
CAR19-GFP ZBTB32 KO gRNA7
종양 부피 (mm3)
이식 후 일수

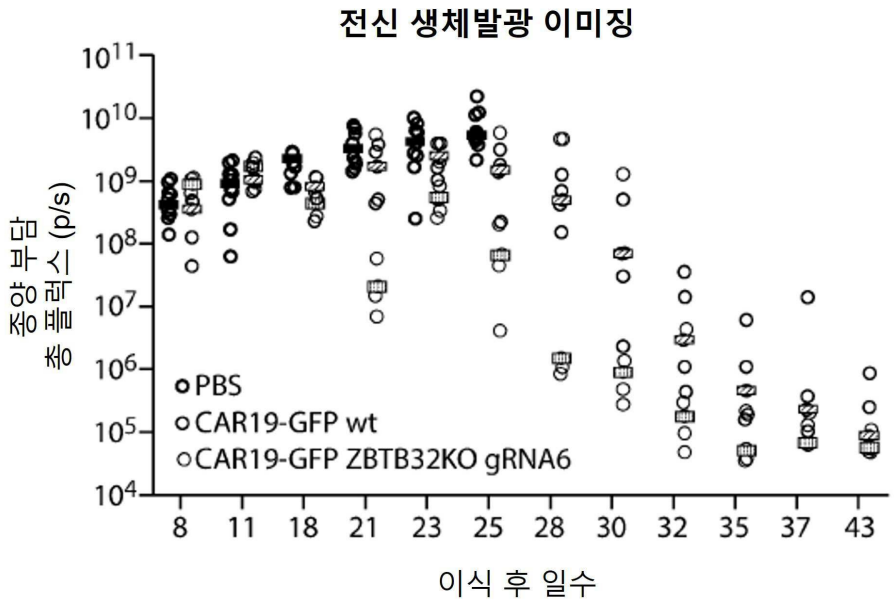
도면5a


TMD8-Luc 종양 부피
PBS
CAR19-GFP wt
CAR19-GFP ZBTB32 KO gRNA6
CART
종양 부피 mm^3 (평균 ± SEM)
이식 후 일수

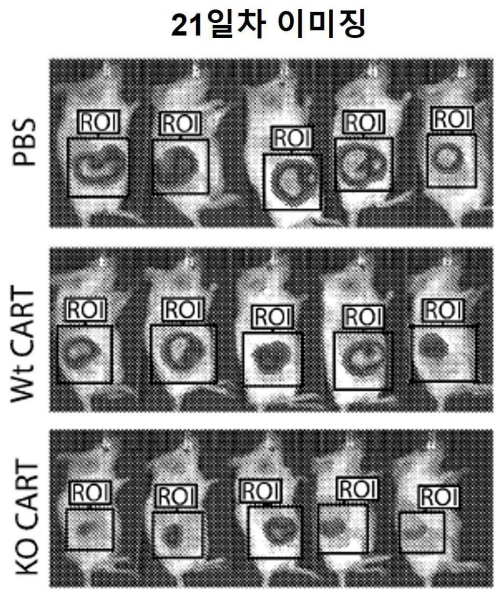
도면5b


TMD8-Luc 종양 부피
PBS
CAR19-GFP wt
CAR19-GFP ZBTB32 KO gRNA6
CART
종양 부피 mm^3
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45
이식 후 일수

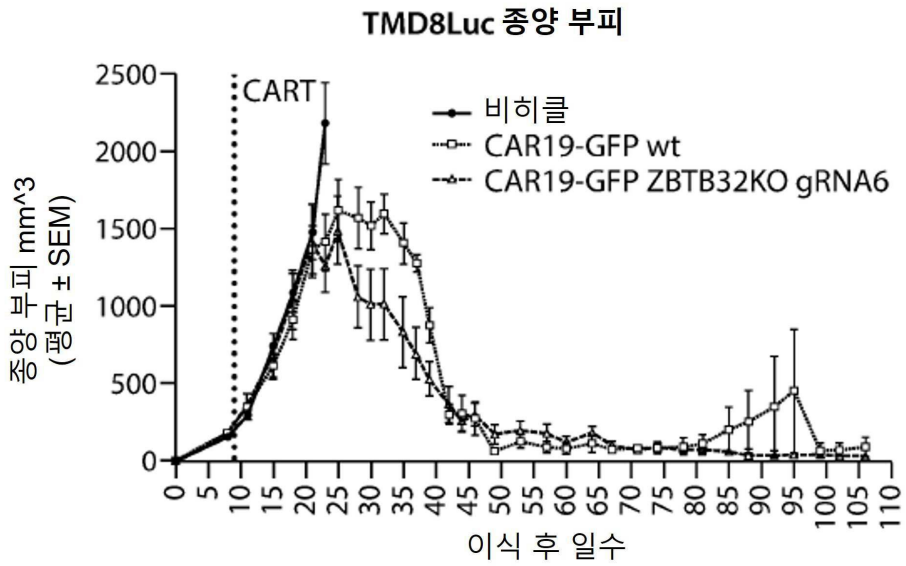
도면6a


전신 생체발광 이미징
종양 부담 볼륨 (p/s)
10^{11}
10^{10}
10^{9}
10^{8}
10^{7}
10^{6}
10^{5}
10^{4}
PBS
CAR19-GFP wt
CAR19-GFP ZBTB32KO gRNA6
8 11 18 21 23 25 28 30 32 35 37 43
이식 후 일수

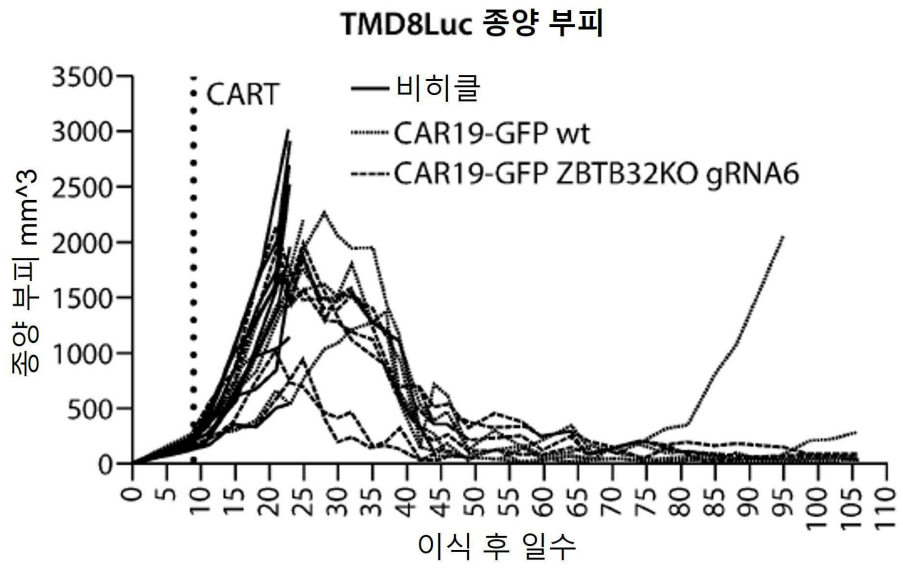
도면6b


21일차 이미징
PBS
Wt CART
KO CART
ROI

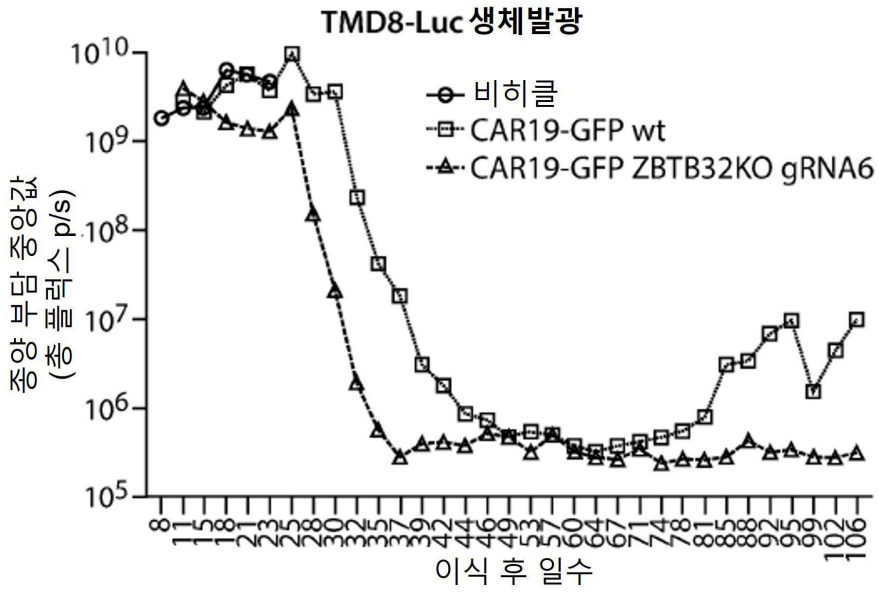
도면7a


TMD8Luc 종양 부피
종양 부피 mm^3 (평균 ± SEM)
CART
비히클
CAR19-GFP wt
CAR19-GFP ZBTB32KO gRNA6
이식 후 일수

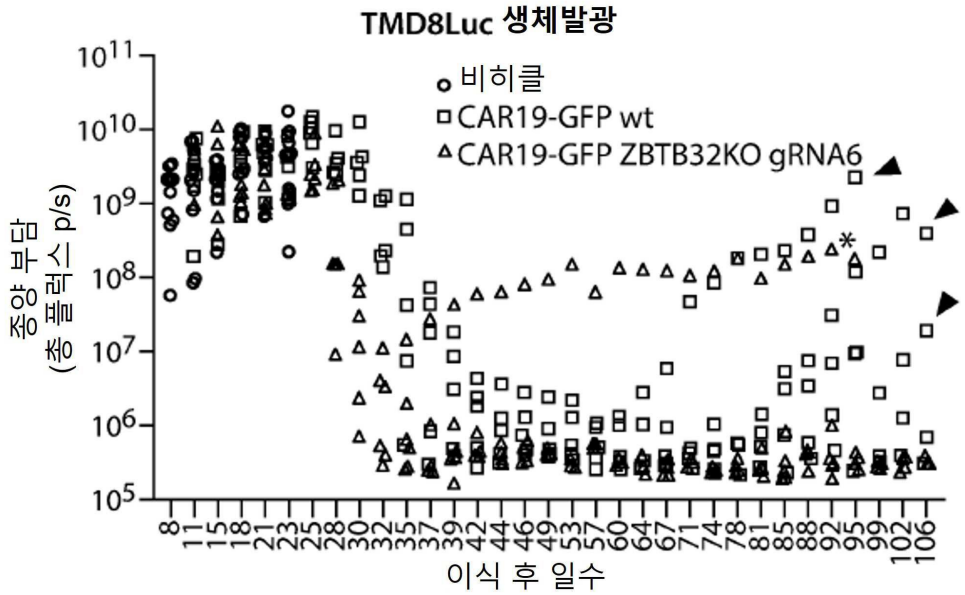
도면7b


TMD8Luc 종양 부피
CART
비히클
CAR19-GFP wt
CAR19-GFP ZBTB32KO gRNA6
종양 부피 mm^3
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110
이식 후 일수

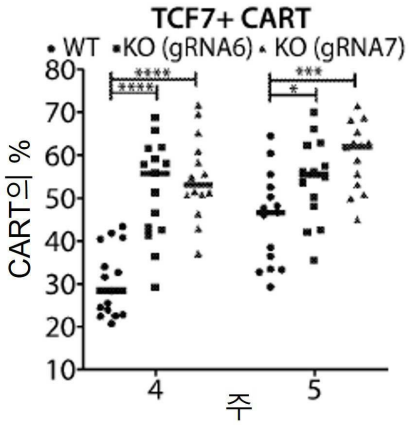
도면7c


TMD8-Luc 생체발광
비히클
CAR19-GFP wt
CAR19-GFP ZBTB32KO gRNA6
종양 부담 중앙값 (총 플럭스 p/s)
10^{10}
10^{9}
10^{8}
10^{7}
10^{6}
10^{5}
이식 후 일수

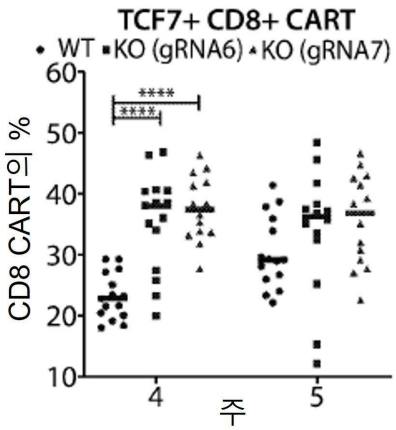
도면7d



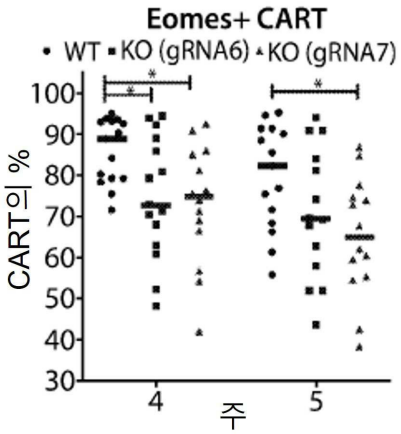
도면8a



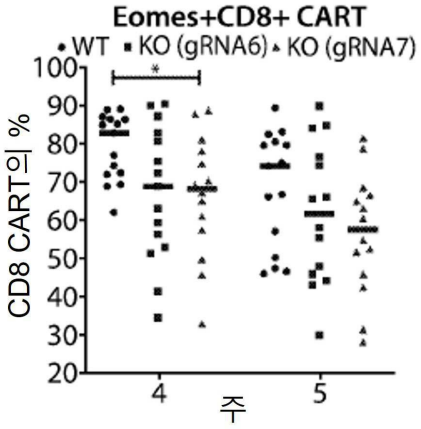
도면8b



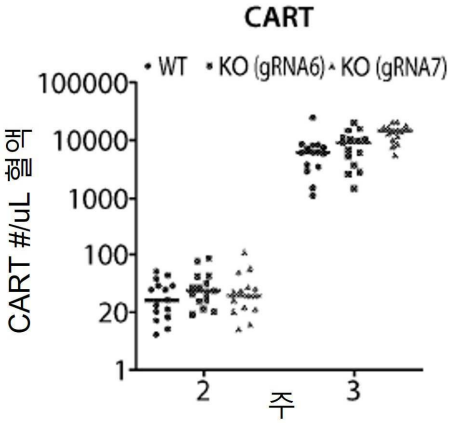
도면8c



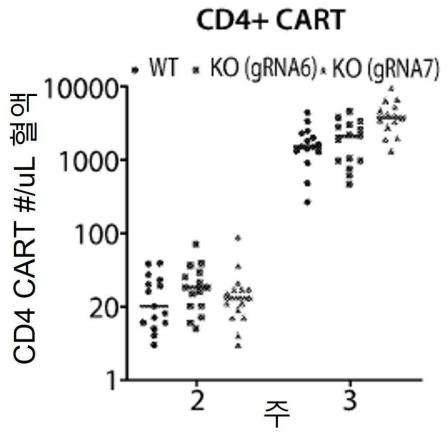
도면8d



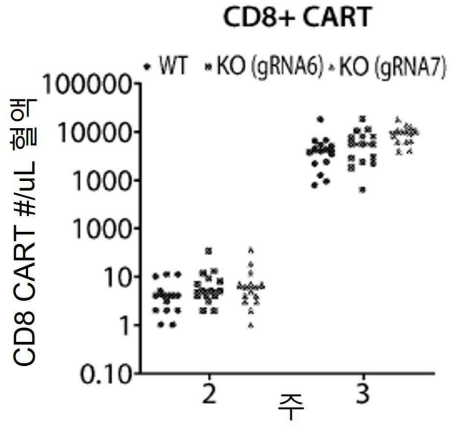
도면9a



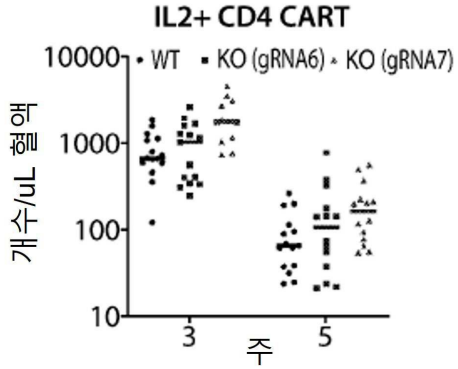
도면9b



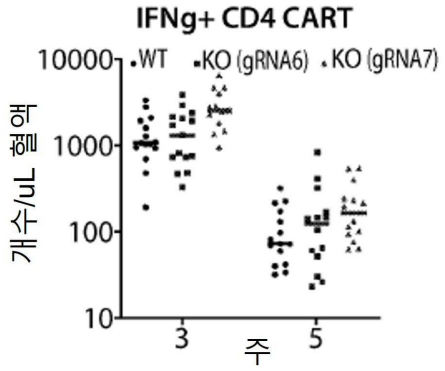
도면9c



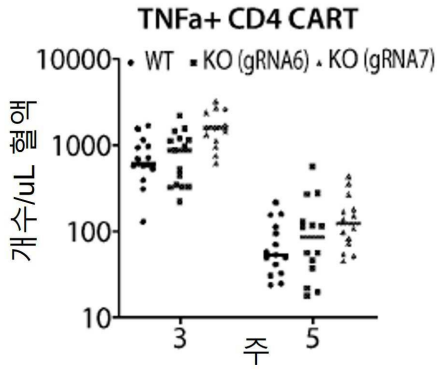
도면10a



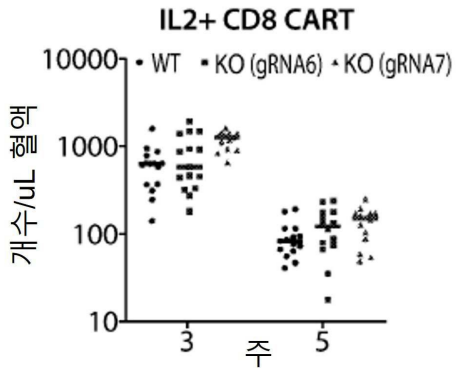
도면10b



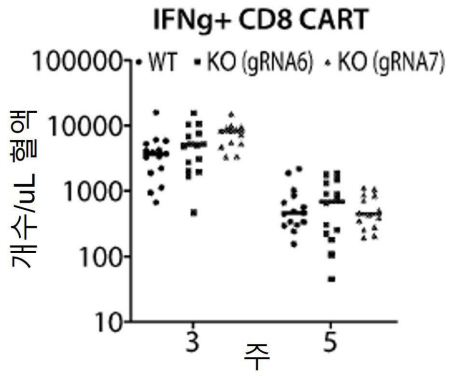
도면10c



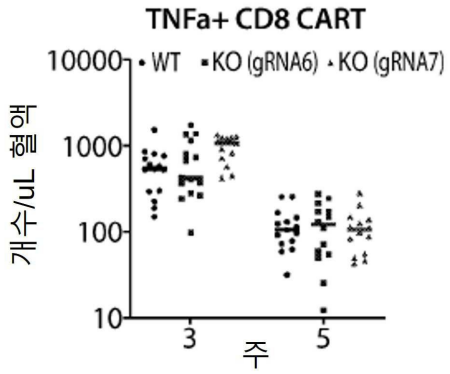
도면10d



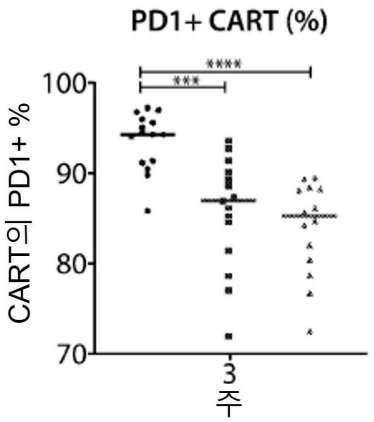
도면10e



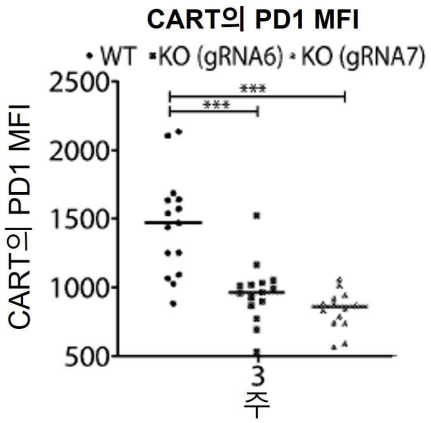
도면10f



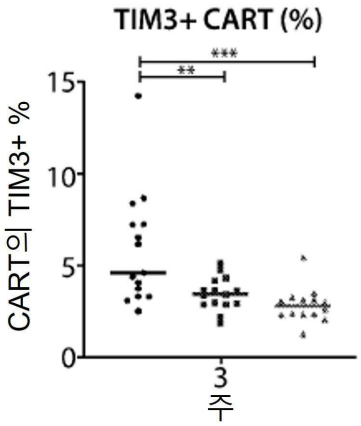
도면11a



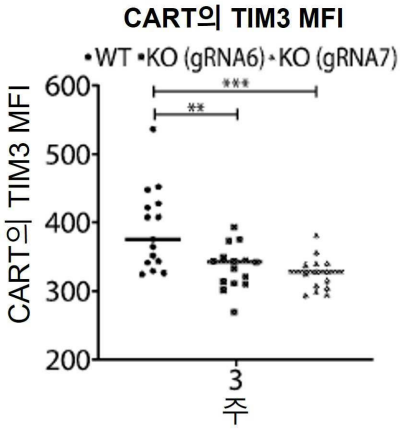
도면11b



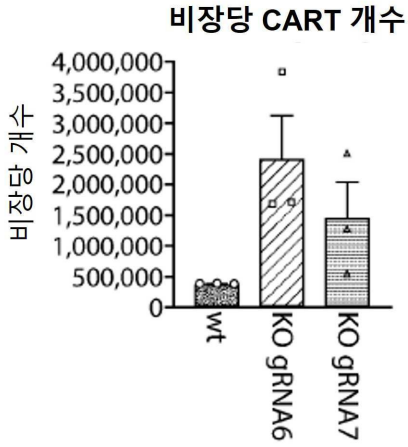
도면11c



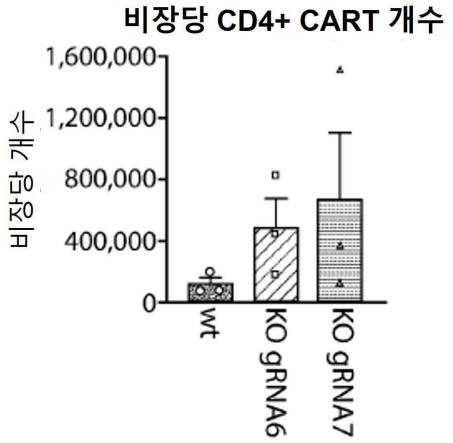
도면11d



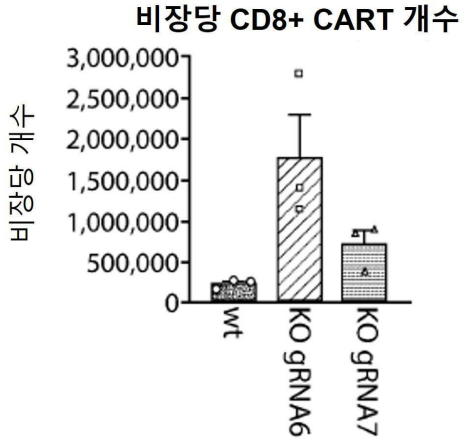
도면12a



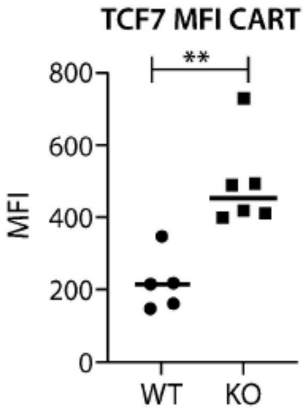
도면12b



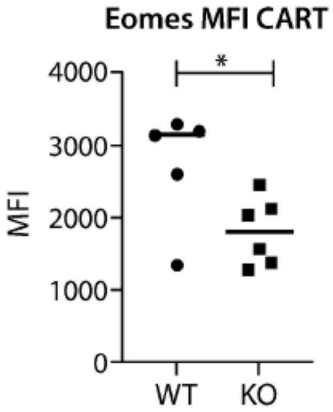
도면12c



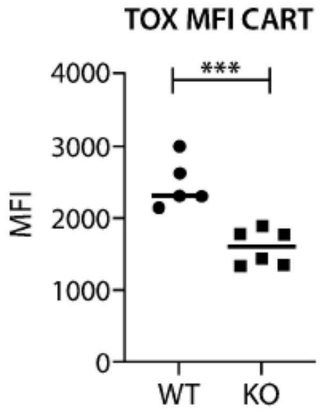
도면13a



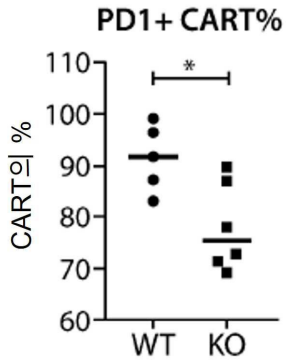
도면13b



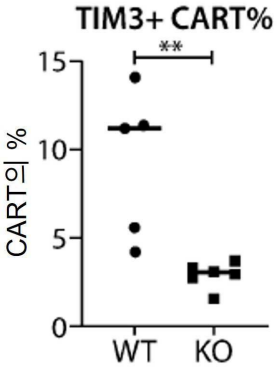
도면13c



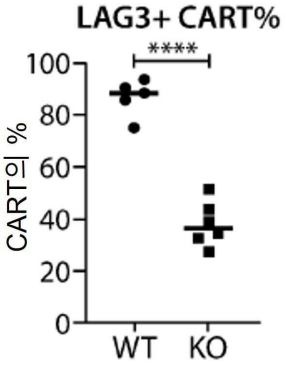
도면14a



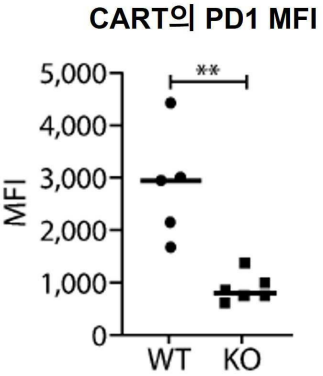
도면14b



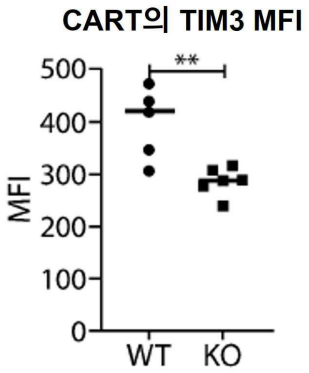
도면14c



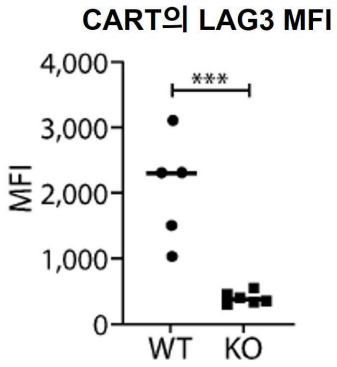
도면14d



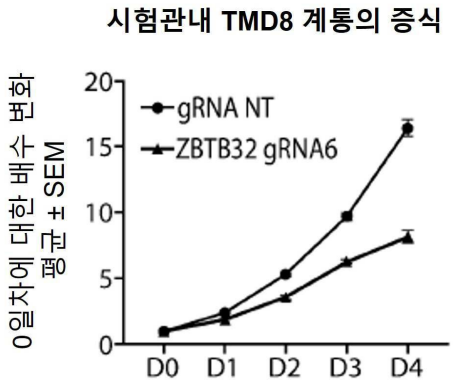
도면14e



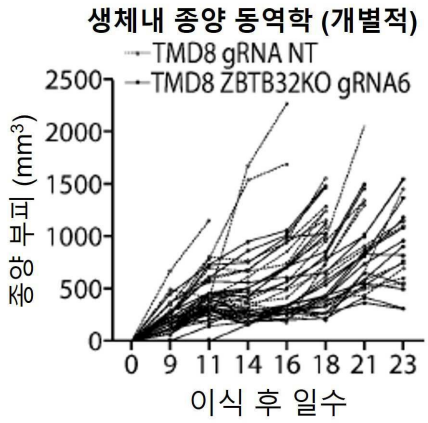
도면14f



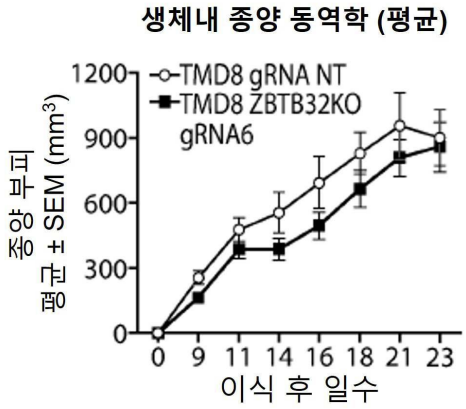
도면15a



도면15b



도면15c



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> NOVARTIS AG

<120> ZBTB32 INHIBITORS AND USES THEREOF

<130> N2067-7174WO

<140><141><150> 63/037,826

<151> 2020-06-11

<160> 3228

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1

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

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

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

Gly Val Ile Trp Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Ser Leu Met
50 55 60

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

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

Arg His Ala Tyr Gly His Asp Gly Gly Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2

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

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

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 3

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Ser Leu Met

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg His Ala Tyr Gly His Asp Gly Gly Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

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

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

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

<210> 4
<211> 214

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 4
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 5
<211> 363
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"
<400> 5
gaggtgcagc tggtggaatc tggcggcgga ctggtgcagt ccggcggctc tctgagactg 60

tcttgcgctg cctccggctt ctccctgtcc tcttacggcg tggactgggt gcgacaggcc 120
cctggcaagg gcctggaatg ggtgggagtg atctggggcg gaggcggcac ctactacgcc 180
tcttccctga tgggccggtt caccatctcc cgggacaact ccaagaacac cctgtacctg 240
cagatgaact ccctgcgggc cgaggacacc gccgtgtact actgcgccag acacgcctac 300
ggccacgacg gcggcttcgc catggattat tggggccagg gcaccctggt gacagtgtcc 360
tcc 363
<210> 6

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 6

gagatcgtga tgacccagtc ccccgccacc ctgtctgtgt ctcccggcga gagagccacc 60

ctgagctgca gagcctccga gtccgtgtcc tccaacgtgg cctggtatca gcagagacct 120

ggtcaggccc ctcggctgct gatctacggc gcctctaacc gggccaccgg catccctgcc 180

agattctccg gctccggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatctcccg gctggaaccc 240

gaggacttcg ccgtgtacta ctgcggccag tcctactcat acccccttcac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 7

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 7

gaggtgcagc tggtggaatc tggcggcgga ctggtgcagt ccggcggctc tctgagactg 60

tcttgcgctg cctccggctt ctccctgtcc tcttacggcg tggactgggt gcgacaggcc 120

cctggcaagg gcctggaatg ggtgggagtg atctggggcg gaggcggcac ctactacgcc 180

tcttccctga tgggccggtt caccatctcc cgggacaact ccaagaacac cctgtacctg 240

cagatgaact ccctgcgggc cgaggacacc gccgtgtact actgcgccag acacgcctac 300

ggccacgacg gcggcttcgc catggattat tggggccagg gcaccctggt gacagtgtcc 360

tccgctagca ccaagggccc aagtgtgttt cccctggccc ccagcagcaa gtctacttcc 420

ggcggaactg ctgccctggg ttgcctggtg aaggactact tccccgagcc cgtgacagtg 480

tcctggaact ctggggctct gacttccggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540

agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg acagtgccct ccagctctct gggaacccag 600

acctatatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagtggag 660

cccaagagct gcgacaagac ccacacctgc ccccccctgcc cagctccaga actgctggga 720

gggccttccg tgttcctgtt ccccccccaag cccaaggaca ccctgatgat cagcaggacc 780

cccgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg tcccacgagg acccagaggt gaagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac gccaagacca agcccagaga ggagcagtac 900

aacagcacct acagggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc 960

aaagaataca agtgcaaagt ctccaacaag gccctgccag ccccaatcga aaagacaatc 1020

agcaaggcca agggccagcc acgggagccc caggtgtaca ccctgccccc cagccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc tgtctggtga agggcttcta ccccagcgat 1140

atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cacccccca 1200

gtgctggaca gcgacggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagtccagg 1260

tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac 1320

acccagaagt ccctgagcct gagccccggc aag 1353

<210> 8

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 8

gagatcgtga tgacccagtc ccccgccacc ctgtctgtgt ctcccggcga gagagccacc 60

ctgagctgca gagcctccga gtccgtgtcc tccaacgtgg cctggtatca gcagagacct 120

ggtcaggccc ctcggctgct gatctacggc gcctctaacc gggccaccgg catccctgcc 180

agattctccg gctccggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatctcccg gctggaaccc 240

gaggacttcg ccgtgtacta ctgcggccag tcctactcat acccccttcac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 9

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 9

Ser Tyr Gly Val Asp

1 5

<210> 10

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 10

Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

1 5

<210> 11

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 11

Val Ile Trp Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Ser Leu Met Gly

1 5 10 15

<210> 12

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 12
Trp Gly Gly Gly Gly
1 5
<210> 13
<211> 521
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 13
agcttatggt gccccaaccc caacgcggaa aaggttccgt cgggacccaa acgcgtccct 60
gcgccgacga gacccgcacc aaggcccttt gcgtcgccgc ggctgggacc cagagcgtgt 120
aagaagtgca ggcaagcgtc gcagtgggcc tagaagcggc gatgggaaca cccgggggggc 180

cgctgcgaag gacgaggcgg ggattcagcc cttccaagga acgccaagcg ccgcacggcc 240
tgcactattt gccttcggcg tgcagagtga tcatgggagc gtctgcctgt cgcggtccct 300
cgttaccgtc gcgcggctgg cgctacccga caccggttat cgccgacgag tcgtcccgcg 360
cggctctcgt cgccggccct tccccgccac gccctccgcc ccacaccccg ccatcacacc 420
cgggacaagg acgggcgcgc cacaaggcgt aagacgttcg gaggcctcgc gtgcagccgt 480
cagccgaggg agcaactggc ttagtggctg gagagagggg t 521
<210> 14
<211> 726
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 14

gacatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gggcaagtca ggacattagt aaatatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaactcct gatctaccat acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtaatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggagatcac aggtggcggt ggctcgggcg gtggtgggtc gggtggcggc 360

ggatctgagg tgaaactgca ggagtcagga cctggcctgg tggcgccctc acagagcctg 420

tccgtcacat gcactgtctc aggggtctca ttacccgact atggtgtaag ctggattcgc 480

cagcctccac gaaagggtct ggagtggctg ggagtaatat ggggtagtga aaccacatac 540

tataattcag ctctcaaatc cagactgacc atcatcaagg acaactccaa gagccaagtt 600

ttcttaaaaa tgaacagtct gcaaactgat gacacagcca tttactactg tgccaaacat 660

tattactacg gtggtagcta tgctatggac tactggggcc aaggaacctc agtcaccgtc 720

tcctca 726

<210> 15

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 15

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Gln Glu

115 120 125

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

130 135 140

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln

195 200 205

Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly

210 215 220

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser

<210> 16

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 16

Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 17

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 17

Gly Ala Ser

1

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 18

Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 19

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 19

Ser Tyr Ser Tyr Pro Phe

1 5

<210> 20

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 20

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

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

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

Ala Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 21

<211

> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 21

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30

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

35 40 45

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

<210> 22
<211> 5

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 22
Thr Tyr Trp Met His
1 5

<210> 23
<211> 66
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
<400> 23
ggaagcggag ctactaactt cagcctgctg aagcaggctg gagacgtgga ggagaaccct 60
ggacct 66

<210> 24
<211> 22
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 24

Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 25

<211> 1395

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 25

gacatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gggcaagtca ggacattagt aaatatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaactcct gatctaccat acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtaatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggagatcac aggtggcggt ggctcgggcg gtggtgggtc gggtggcggc 360

ggatctgagg tgaaactgca ggagtcagga cctggcctgg tggcgccctc acagagcctg 420

tccgtcacat gcactgtctc aggggtctca ttacccgact atggtgtaag ctggattcgc 480

cagcctccac gaaagggtct ggagtggctg ggagtaatat ggggtagtga aaccacatac 540

tataattcag ctctcaaatc cagactgacc atcatcaagg acaactccaa gagccaagtt 600

ttcttaaaaa tgaacagtct gcaaactgat gacacagcca tttactactg tgccaaacat 660

tattactacg gtggtagcta tgctatggac tactggggcc aaggaacctc agtcaccgtc 720

tcctcaacca cgacgccagc gccgcgacca ccaacaccgg cgcccaccat cgcgtcgcag 780

cccctgtccc tgcgcccaga ggcgtgccgg ccagcggcgg ggggcgcagt gcacacgagg 840

gggctggact tcgcctgtga tatctacatc tgggcgccct tggccgggac ttgtggggtc 900

cttctcctgt cactggttat cacccтttac tgcaaacggg gcagaaagaa actcctgtat 960

atattcaaac aaccatttat gagaccagta caaactactc aagaggaaga tggctgtagc 1020

tgccgatttc cagaagaaga agaaggagga tgtgaactga gagtgaagtt cagcaggagc 1080

gcagacgccc ccgcgtacaa gcagggccag aaccagctct ataacgagct caatctagga 1140

cgaagagagg agtacgatgt tttggacaag agacgtggcc gggaccctga gatgggggga 1200

aagccgagaa ggaagaaccc tcaggaaggc ctgtacaatg aactgcagaa agataagatg 1260

gcggaggcct acagtgagat tgggatgaaa ggcgagcgcc ggaggggcaa ggggcacgat 1320

ggcctttacc agggtctcag tacagccacc aaggacacct acgacgccct tcacatgcag 1380

gccctgcccc ctcgc 1395

<210> 26

<211> 465

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 26

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Gln Glu

115 120 125

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

130 135 140

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln

195 200 205

Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly

210 215 220

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr

245 250 255

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

260 265 270

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile

275 280 285

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser

290 295 300

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr

305 310 315 320

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu

325 330 335

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu

340 345 350

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

355 360 365

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
370 375 380
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
385 390 395 400

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

Arg
465

<210> 27
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 27
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

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

85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 28

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 28

gaggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60

agctgtaaag gttcaggcta caccttcact acctactgga tgcactgggt ccgccaggct 120

accggtcaag gcctcgagtg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc 180

gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact 300

accggcacag gcgcctactg gggtcaaggc actaccgtga ccgtgtctag c 351

<210> 29

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 29

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

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

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

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

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

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
```

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 30

<211> 1329

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 30

gaggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60

agctgtaaag gttcaggcta caccttcact acctactgga tgcactgggt ccgccaggct 120

accggtcaag gcctcgagtg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc 180

gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact 300

accggcacag gcgcctactg gggtcaaggc actaccgtga ccgtgtctag cgctagcact 360

aagggcccgt ccgtgttccc cctggcacct tgtagccgga gcactagcga atccaccgct 420

gccctcggct gcctggtcaa ggattacttc ccggagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga cctccggagt gcacaccttc cccgctgtgc tgcagagctc cgggctgtac 540

tcgctgtcgt cggtggtcac ggtgccttca tctagcctgg gtaccaagac ctacacttgc 600

aacgtggacc acaagccttc caacactaag gtggacaagc gcgtcgaatc gaagtacggc 660

ccaccgtgcc cgccttgtcc cgcgccggag ttcctcggcg gtccctcggt ctttctgttc 720

ccaccgaagc ccaaggacac tttgatgatt tcccgcaccc ctgaagtgac atgcgtggtc 780

gtggacgtgt cacaggaaga tccggaggtg cagttcaatt ggtacgtgga tggcgtcgag 840

gtgcacaacg ccaaaaccaa gccgagggag gagcagttca actccactta ccgcgtcgtg 900

tccgtgctga cggtgctgca tcaggactgg ctgaacggga aggagtacaa gtgcaaagtg 960

tccaacaagg gacttcctag ctcaatcgaa aagaccatct cgaaagccaa gggacagccc 1020

cgggaacccc aagtgtatac cctgccaccg agccaggaag aaatgactaa gaaccaagtc 1080

tcattgactt gccttgtgaa gggcttctac ccatcggata tcgccgtgga atgggagtcc 1140

aacggccagc cggaaaacaa ctacaagacc acccctccgg tgctggactc agacggatcc 1200

ttcttcctct actcgcggct gaccgtggat aagagcagat ggcaggaggg aaatgtgttc 1260

agctgttctg tgatgcatga agccctgcac aaccactaca ctcagaagtc cctgtccctc 1320

tccctggga 1329

<210> 31

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 31

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu

1 5 10 15

Thr

<210> 32

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 32

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 33

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 33

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

1 5 10 15

Ala Met Pro Glu Asn Leu

20

<210> 34

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 34

Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 35

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 35

Trp Ala Ser

1

<210> 36

<211> 6

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 36

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr

1 5

<210> 37

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 37

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 38

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 38

gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tgcagcccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaag 339

<210> 39

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 39

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gly Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser

130 135 140

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr

210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245

<210> 40

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 40

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

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

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

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

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

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

Ser Val His Ser Phe Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro
130 135 140

Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
145 150 155 160

Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala

180 185 190

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

<210> 41
<211> 243
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 41
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys

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

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Arg Asn Asp Gly Lys Thr Pro Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys

165 170 175

Ala Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe

180 185 190

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

195 200 205

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ala Tyr Tyr

210 215 220

Cys Met Gln Asn Ile Gln Phe Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 42

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 42

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Asp Asn Phe

20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 43
<211> 246
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 43

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ala Arg Gly Pro Arg Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
145 150 155 160

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

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser
180 185 190

Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Ser Glu Asp Ser Ala

210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Lys Arg Ala Ser Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 44
<211> 247
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 44
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr

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

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

Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser

145 150 155 160

Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Val Asp Trp Tyr

165 170 175

Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser

180 185 190

Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

195 200 205

Thr Asp Phe Lys Leu Gln Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly

210 215 220

Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Arg Gln Phe Pro Tyr Ser Phe Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 45

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 45

Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly
210 215 220
Ser Ser Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235

<210> 46
<211> 239
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 46
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly
210 215 220
Ser Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235
<210> 47
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 47

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
130 135 140

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Val Gly Ser Thr Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
165 170 175

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys

<210> 48

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 48

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

130 135 140

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

145 150 155 160

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

165 170 175

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

180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

195 200 205

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

210 215 220

Ser Tyr Thr Leu Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

225 230 235

<210> 49

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser

145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr

210 215 220

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

225 230 235

<210> 50

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 50

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Thr Met Val Arg Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Ser Leu Val His Asn Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe His

165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn

180 185 190

Arg Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Thr His Trp Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245

<210> 51

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 51

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Arg Leu Thr Gln Ser Pro Ser Pro Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp
145 150 155 160

Ile Asn Lys Phe Leu Asn Trp Tyr His Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu
210 215 220

Ser Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235

<210> 52

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 52

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
130 135 140

Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Val Gly Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gly Pro
165 170 175

Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn
210 215 220
Asp Trp Leu Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235 240
<210> 53
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 53
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

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

<210> 54
<211> 738
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"
<400> 54
caagtgcaac tcgtggaatc tggtggagga ctcgtgcaac ccggaagatc gcttagactg 60
tcgtgtgccg ccagcgggtt cactttctcg aactacgcga tgtcctgggt ccgccaggca 120
cccggaaagg gactcggttg ggtgtccggc atttcccggt ccggcgaaaa tacctactac 180
gccgactccg tgaagggccg cttcaccatc tcaagggaca acagcaaaaa caccctgtac 240
ttgcaaatga actccctgcg ggatgaagat acagccgtgt actattgcgc ccggtcgcct 300
gcccattact acggcggaat ggacgtctgg ggacagggaa ccactgtgac tgtcagcagc 360
gcgtcgggtg gcggcggctc aggggtcgg gcctccgggg ggggagggtc cgacatcgtg 420

ctgacccagt ccccgggaac cctgagcctg agcccgggag agcgcgcgac cctgtcatgc 480

cgggcatccc agagcattag ctcctccttt ctcgcctggt atcagcagaa gcccggacag 540

gccccgaggc tgctgatcta cggcgctagc agaagggcta ccggaatccc agaccggttc 600

tccggctccg gttccgggac cgatttcacc cttactatct cgcgcctgga acctgaggac 660

tccgccgtct actactgcca gcagtaccac tcatccccgt cgtggacgtt cggacagggc 720

accaagctgg agattaag 738

<210> 55

<211> 732

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 55

caagtgcaac tcgtcgaatc cggtggaggt ctggtccaac ctggtagaag cctgagactg 60

tcgtgtgcgg ccagcggatt cacctttgat gactatgcta tgcactgggt gcggcaggcc 120

ccaggaaagg gcctggaatg ggtgtcggga attagctgga actccgggtc cattggctac 180

gccgactccg tgaagggccg cttcaccatc tcccgcgaca acgcaaagaa ctccctgtac 240

ttgcaaatga actcgctcag ggctgaggat accgcgctgt actactgctc cgtgcattcc 300

ttcctggcct actggggaca gggaactctg gtcaccgtgt cgagcgcctc cggcggcggg 360

ggctcgggtg gacgggcctc gggcggaggg gggtccgaca tcgtgatgac ccagaccccg 420

ctgagcttgc ccgtgactcc cggagagcct gcatccatct cctgccggtc atcccagtcc 480

cttctccact ccaacggata caactacctc gactggtacc tccagaagcc gggacagagc 540

cctcagcttc tgatctacct ggggtcaaat agagcctcag gagtgccgga tcggttcagc 600

ggatctggtt cgggaactga tttcactctg aagatttccc gcgtggaagc cgaggacgtg 660

ggcgtctact actgtatgca ggcgctgcag acccccctata ccttcggcca agggacgaaa 720

gtggagatca ag 732

<210> 56

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 56

gaagtgcaat tgttggaatc tggaggagga cttgtgcagc ctggaggatc actgagactt 60

tcgtgtgcgg tgtcaggctt cgccctgagc aaccacggca tgagctgggt gcggagagcc 120

ccggggaagg gtctggaatg ggtgtccggg atcgtctact ccggttcaac ttactacgcc 180

gcaagcgtga agggtcgctt caccatttcc cgcgataact cccggaacac cctgtacctc 240

caaatgaact ccctgcggcc cgaggacacc gccatctact actgttccgc gcatggagga 300

gagtccgatg tctggggaca gggcactacc gtgaccgtgt cgagcgcctc ggggggagga 360

ggctccggcg gtcgcgcctc cgggggggggt ggcagcgaca ttgtgatgac gcagactcca 420

ctctcgctgt ccgtgacccc gggacagccc gcgtccatct cgtgcaagag ctcccagagc 480

ctgctgagga acgacggaaa gactcctctg tattggtacc tccagaaggc tggacagccc 540

ccgcaactgc tcatctacga agtgtcaaat cgcttctccg gggtgccgga tcggttttcc 600

ggctcgggat cgggcaccga cttcaccctg aaaatctcca gggtcgaggc cgaggacgtg 660

ggagcctact actgcatgca aaacatccag ttcccttcct tcggcggcgg cacaaagctg 720

gagattaag 729

<210> 57

<211> 747

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 57

caagtccaac tcgtccagtc cggcgcagaa gtcagaaaaa ccggtgctag cgtgaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggcta cattttcgat aacttcggaa tcaactgggt cagacaggcc 120

ccgggccagg ggctggaatg gatgggatgg atcaacccca agaacaacaa caccaactac 180

gcacagaagt tccagggccg cgtgactatc accgccgatg aatcgaccaa taccgcctac 240

atggaggtgt cctccctgcg gtcggaggac actgccgtgt attactgcgc gaggggccca 300

tactactacc aaagctacat ggacgtctgg ggacagggaa ccatggtgac cgtgtcatcc 360

gcctccggtg gtggaggctc cgggggggcgg gcttcaggag gcggaggaag cgatattgtg 420

atgacccaga ctccgcttag cctgcccgtg actcctggag aaccggcctc catttcctgc 480

cggtcctcgc aatcactcct gcattccaac ggttacaact acctgaattg gtacctccag 540

aagcctggcc agtcgcccca gttgctgatc tatctgggct cgaagcgcgc ctccggggtg 600

cctgaccggt ttagcggatc tgggagcggc acggacttca ctctccacat cacccgcgtg 660

ggagcggagg acgtgggagt gtactactgt atgcaggcgc tgcagactcc gtacacattc 720

ggacagggca ccaagctgga gatcaag 747

<210> 58

<211> 738

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 58

caagtgcaac ttcaagaatc aggcggagga ctcgtgcagc ccggaggatc attgcggctc 60

tcgtgcgccg cctcgggctt caccttctcg agcgacgcca tgacctgggt ccgccaggcc 120

ccggggaagg ggctggaatg ggtgtctgtg atttccggct ccgggggaac tacgtactac 180

gccgattccg tgaaaggtcg cttcactatc tcccgggaca acagcaagaa cacccтttat 240

ctgcaaatga attccctccg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagctggac 300

tcctcgggct actactatgc ccggggtccg agatactggg gacagggaac cctcgtgacc 360

gtgtcctccg cgtccggcgg aggagggtcg ggagggcggg cctccggcgg cggcggttcg 420

gacatccagc tgacccagtc cccatcctca ctgagcgcaa gcgtgggcga cagagtcacc 480

attacatgca gggcgtccca gagcatcagc tcctacctga actggtacca acagaagcct 540

ggaaaggctc ctaagctgtt gatctacggg gcttcgaccc tggcatccgg ggtgcccgcg 600

aggtttagcg gaagcggtag cggcactcac ttcactctga ccattaacag cctccagtcc 660

gaggattcag ccacttacta ctgtcagcag tcctacaagc gggccagctt cggacagggc 720

actaaggtcg agatcaag 738

<210> 59

<211> 741

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 59

caagtccaac tggtccagag cggtgcagaa gtgaagaagc ccggagcgag cgtgaaagtg 60

tcctgcaagg cttccgggta caccttctcc aactacggca tcacttgggt gcgccaggcc 120

ccgggacagg gcctggaatg gatggggtgg atttccgcgt acaacggcaa tacgaactac 180

gctcagaagt tccagggtag agtgaccatg actaggaaca cctccatttc caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc ccggggacca 300

tactactact acatggatgt ctgggggaag gggactatgg tcaccgtgtc atccgcctcg 360

ggaggcggcg gatcaggagg acgcgcctct ggtggtggag gatcggagat cgtgatgacc 420

cagagccctc tctccttgcc cgtgactcct ggggagcccg catccatttc atgccggagc 480

tcccagtcac ttctctactc caacggctat aactacgtgg attggtacct ccaaaagccg 540

ggccagagcc cgcagctgct gatctacctg ggctcgaaca gggccagcgg agtgcctgac 600

cggttctccg ggtcgggaag cgggaccgac ttcaagctgc aaatctcgag agtggaggcc 660

gaggacgtgg gaatctacta ctgtatgcag ggccgccagt ttccgtactc gttcggacag 720

ggcaccaaag tggaaatcaa g 741

<210> 60

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 60

gaagtgcaat tgctcgaaac tggaggaggt ctggtgcaac ctggaggatc acttcgcctg 60

tcctgcgccg tgtcgggctt tgccctgtcc aaccatggaa tgagctgggt ccgccgcgcg 120

ccggggaagg gcctcgaatg ggtgtccggc atcgtctact ccggctccac ctactacgcc 180

gcgtccgtga agggccggtt cacgatttca cgggacaact cgcggaacac cctgtacctc 240

caaatgaatt cccttcggcc ggaggatact gccatctact actgctccgc ccacggtggc 300

gaatccgacg tctggggcca gggaaccacc gtgaccgtgt ccagcgcgtc cgggggagga 360

ggaagcgggg gtagagcatc gggtggaggc ggatcagaga tcgtgctgac ccagtccccc 420

gccaccttga gcgtgtcacc aggagagtcc gccaccctgt catgccgcgc cagccagtcc 480

gtgtcctcca acctggcttg gtaccagcag aagccggggc aggcccctag actcctgatc 540

tatggggcgt cgacccgggc atctggaatt cccgataggt tcagcggatc gggctcgggc 600

actgacttca ctctgaccat ctcctcgctg caagccgagg acgtggctgt gtactactgt 660

cagcagtacg gaagctccct gactttcggt ggcgggacca aagtcgagat taag 714

<210> 61

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 61

gaagtgcaat tggtggaaac tggaggagga cttgtgcaac ctggaggatc attgagactg 60

agctgcgcag tgtcgggatt cgccctgagc aaccatggaa tgtcctgggt cagaagggcc 120

cctggaaaag gcctcgaatg ggtgtcaggg atcgtgtact ccggttccac ttactacgcc 180

gcctccgtga aggggcgctt cactatctca cgggataact cccgcaatac cctgtacctc 240

caaatgaaca gcctgcggcc ggaggatacc gccatctact actgttccgc ccacggtgga 300

gagtctgacg tctggggcca gggaactacc gtgaccgtgt cctccgcgtc cggcggtgga 360

gggagcggcg gccgcgccag cggcggcgga ggctccgaga tcgtgatgac ccagagcccc 420

gctactctgt cggtgtcgcc cggagaaagg gcgaccctgt cctgccgggc gtcgcagtcc 480

gtgagcagca agctggcttg gtaccagcag aagccgggcc aggcaccacg cctgcttatg 540

tacggtgcct ccattcgggc caccggaatc ccggaccggt tctcggggtc ggggtccggt 600

accgagttca cactgaccat ttcctcgctc gagcccgagg actttgccgt ctattactgc 660

cagcagtacg gctcctcctc atggacgttc ggccagggga ccaaggtcga aatcaag 717

<210> 62

<211> 723

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 62

gaagtgcaat tggtggagac tggaggagga gtggtgcaac ctggaggaag cctgagactg 60

tcatgcgcgg tgtcgggctt cgccctctcc aaccacggaa tgtcctgggt ccgccgggcc 120

cctgggaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcgtgtact cgggttccac ctactacgcg 180

gcctcagtga agggccggtt tactattagc cgcgacaact ccagaaacac actgtacctc 240

caaatgaact cgctgcggcc ggaagatacc gctatctact actgctccgc ccatggggga 300

gagtcggacg tctggggaca gggcaccact gtcactgtgt ccagcgcttc cggcggtggt 360

ggaagcgggg gacgggcctc aggaggcggt ggcagcgaga ttgtgctgac ccagtccccc 420

gggaccctga gcctgtcccc gggagaaagg gccaccctct cctgtcgggc atcccagtcc 480

gtggggtcta ctaaccttgc atggtaccag cagaagcccg gccaggcccc tcgcctgctg 540

atctacgacg cgtccaatag agccaccggc atcccggatc gcttcagcgg aggcggatcg 600

ggcaccgact tcaccctcac catttcaagg ctggaaccgg aggacttcgc cgtgtactac 660

tgccagcagt atggttcgtc cccaccctgg acgttcggcc aggggactaa ggtcgagatc 720

aag 723

<210> 63

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 63

caagtgcaac tcgtggaatc tggtggagga ctcgtgaaac ctggaggatc attgagactg 60

tcatgcgcgg cctcgggatt cacgttctcc gattactaca tgagctggat tcgccaggct 120

ccggggaagg gactggaatg ggtgtcctac atttcctcat ccggctccac catctactac 180

gcggactccg tgaaggggag attcaccatt agccgcgata acgccaagaa cagcctgtac 240

cttcagatga actccctgcg ggctgaagat actgccgtct actactgcgc aagggagagc 300

ggagatggga tggacgtctg gggacagggt accactgtga ccgtgtcgtc ggcctccggc 360

ggaggggtt cgggtggaag ggccagcggc ggcggaggca gcgacatcca gatgacccag 420

tccccctcat cgctgtccgc ctccgtgggc gaccgcgtca ccatcacatg ccgggcctca 480

cagtcgatct cctcctacct caattggtat cagcagaagc ccggaaaggc ccctaagctt 540

ctgatctacg cagcgtcctc cctgcaatcc ggggtcccat ctcggttctc cggctcgggc 600

agcggtaccg acttcactct gaccatctcg agcctgcagc cggaggactt cgccacttac 660

tactgtcagc aaagctacac cctcgcgttt ggccagggca ccaaagtgga catcaag 717

<210> 64

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 64

gaagtgcaat tggtggaatc agggggagga cttgtgcagc ctggaggatc gctgagactg 60

tcatgtgccg tgtccggctt tgccctgtcc aaccacggga tgtcctgggt ccgccgcgcg 120

cctggaaagg gcctcgaatg ggtgtcgggt attgtgtaca gcggtagcac ctactatgcc 180

gcatccgtga aggggagatt caccatcagc cgggacaact ccaggaacac tctgtacctc 240

caaatgaatt cgctgaggcc agaggacact gccatctact actgctccgc gcatggcgga 300

gagtccgacg tctggggaca ggggaccacc gtgaccgtgt ctagcgcgtc cggcggaggc 360

ggcagcgggg gtcgggcatc agggggcggc ggatcggaca tccagctcac ccagtccccg 420

agctcgctgt ccgcctccgt gggagatcgg gtcaccatca cgtgccgcgc cagccagtcg 480

atttcctcct acctgaactg gtaccaacag aagcccggaa aagccccgaa gcttctcatc 540

tacgccgcct cgagcctgca gtcaggagtg ccctcacggt tctccggctc cggttccggt 600

actgatttca ccctgaccat ttcctccctg caaccggagg acttcgctac ttactactgc 660

cagcagtcgt actccacccc ctacactttc ggacaaggca ccaaggtcga aatcaag 717

<210> 65

<211> 738

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 65

caagtgcaac tggtgcaaag cggaggagga ttggtcaaac ccggaggaag cctgagactg 60

tcatgcgcgg cctctggatt caccttctcc gattactaca tgtcatggat cagacaggcc 120

ccggggaagg gcctcgaatg ggtgtcctac atctcgtcct ccgggaacac catctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg ctttaccatt tcccgcgaca acgcaaagaa ctcgctgtac 240

cttcagatga attccctgcg ggctgaagat accgcggtgt actattgcgc ccggtccact 300

atggtccggg aggactactg gggacagggc acactcgtga ccgtgtccag cgcgagcggg 360

ggtggaggca gcggtggacg cgcctccggc ggcggcggtt cagacatcgt gctgactcag 420

tcgcccctgt cgctgccggt caccctgggc caaccggcct caattagctg caagtcctcg 480

gagagcctgg tgcacaactc aggaaagact tacctgaact ggttccatca gcggcctgga 540

cagtccccac ggaggctcat ctatgaagtg tccaacaggg attcgggggt gcccgaccgc 600

ttcactggct ccgggtccgg caccgacttc accttgaaaa tctccagagt ggaagccgag 660

gacgtgggcg tgtactactg tatgcagggt acccactggc ctggaacctt tggacaagga 720

actaagctcg agattaag 738

<210> 66

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 66

caagtgcaac tcgtggaatc tggtggagga ctcgtgcaac ccggtggaag ccttaggctg 60

tcgtgcgccg tcagcgggtt tgctctgagc aaccatggaa tgtcctgggt ccgccgggca 120

ccgggaaaag ggctggaatg ggtgtccggc atcgtgtaca gcgggtcaac ctattacgcc 180

gcgtccgtga agggcagatt cactatctca agagacaaca gccggaacac cctgtacttg 240

caaatgaatt ccctgcgccc cgaggacacc gccatctact actgctccgc ccacggagga 300

gagtcggacg tgtggggcca gggaacgact gtgactgtgt ccagcgcatc aggaggggggt 360

ggttcgggcg gccgggcctc ggggggagga ggttccgaca ttcggctgac ccagtccccg 420

tccccactgt cggcctccgt cggcgaccgc gtgaccatca cttgtcaggc gtccgaggac 480

attaacaagt tcctgaactg gtaccaccag acccctggaa aggcccccaa gctgctgatc 540

tacgatgcct cgacccttca aactggagtg cctagccggt tctccgggtc cggctccggc 600

actgatttca ctctgaccat caactcattg cagccggaag atatcgggac ctactattgc 660

cagcagtacg aatccctccc gctcacattc ggcgggggaa ccaaggtcga gattaag 717

<210> 67

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 67
gaagtgcaat tggtggaaac tggaggagga cttgtgcaac ctggaggatc attgcggctc 60
tcatgcgctg tctccggctt cgccctgtca aatcacggga tgtcgtgggt cagacgggcc 120
ccgggaaagg gtctggaatg ggtgtcgggg attgtgtaca gcggctccac ctactacgcc 180
gcttcggtca agggccgctt cactatttca cgggacaaca gccgcaacac cctctatctg 240
caaatgaact ctctccgccc ggaggatacc gccatctact actgctccgc acacggcggc 300
gaatccgacg tgtggggaca gggaaccact gtcaccgtgt cgtccgcatc cggtggcgga 360

ggatcgggtg gccgggcctc cgggggcggc ggcagcgaga ctaccctgac ccagtcccct 420
gccactctgt ccgtgagccc gggagagaga gccaccctta gctgccgggc cagccagagc 480
gtgggctcca acctggcctg gtaccagcag aagccaggac agggtcccag gctgctgatc 540
tacggagcct ccactcgcgc gaccggcatc cccgcgaggt tctccgggtc gggttccggg 600
accgagttca ccctgaccat ctcctccctc caaccggagg acttcgcggt gtactactgt 660
cagcagtaca acgattggct gcccgtgaca tttggacagg ggacgaaggt ggaaatcaaa 720
<210> 68
<211> 723
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 68
gaagtgcaat tggtggaatc tggtggagga cttgtgcaac ctggaggatc actgagactg 60
tcatgcgcgg tgtccggttt tgccctgagc aatcatggga tgtcgtgggt ccggcgcgcc 120
cccggaaagg gtctggaatg ggtgtcgggt atcgtctact ccggggagcac ttactacgcc 180
gcgagcgtga agggccgctt caccatttcc cgcgataact cccgcaacac cctgtacttg 240
caaatgaact cgctccggcc tgaggacact gccatctact actgctccgc acacggagga 300
gaatccgacg tgtggggcca gggaactacc gtgaccgtca gcagcgcctc cggcggcggg 360

ggctcaggcg gacgggctag cggcggcggt ggctccgaga tcgtgctgac ccagtcgcct 420

ggcactctct cgctgagccc cggggaaagg gcaaccctgt cctgtcgggc cagccagtcc 480

attggatcat cctccctcgc ctggtatcag cagaaaccgg gacaggctcc gcggctgctt 540

atgtatgggg ccagctcaag agcctccggc attcccgacc ggttctccgg gtccggttcc 600

ggcaccgatt tcaccctgac tatctcgagg ctggagccag aggacttcgc cgtgtactac 660

tgccagcagt acgcggggtc cccgccgttc acgttcggac agggaaccaa ggtcgagatc 720

aag 723

<210> 69

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 69

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 70

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 70

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

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

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

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

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

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

Ser Val His Ser Phe Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 71

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 71

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115
<210> 72
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 72
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Thr Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Asp Asn Phe

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

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 73

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 73

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ala Arg Gly Pro Arg Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 74

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 74

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

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

<210> 75

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 75

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

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

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

<210> 76
<211> 115

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 76
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

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

Val Ser Ser
115
<210> 77
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 77
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115
<210> 78
<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 78

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

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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Gly Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 79

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 79

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

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

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 80

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 80

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

<210> 81
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 81
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

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

<210> 82

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 82

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 83

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 83

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 84

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 84

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210>

85

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 85

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

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

100 105 110

<210> 86

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 86

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Asn
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Pro Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Ala Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Ile Gln Phe Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 87

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 87

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Lys Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

Thr Arg Val Gly Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 88
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 88

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Lys Arg Ala Ser
85 90 95

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

<210> 89
<211> 112
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 89

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Arg Gln Phe Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 90

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 90

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

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

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

35 40 45

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

<210> 91
<211> 107
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 91
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Lys
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met
35 40 45

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

<210> 92

<211> 109

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 92
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Thr
20 25 30
Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

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

<210>
93
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 93
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Leu Ala Phe

85 90 95

Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 94

<211> 107

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 94

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 95

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 95

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

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

<210> 96

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 96

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr His Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 97

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 98

<211

> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 98

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210>

99

<211> 490

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 99

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

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

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

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

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

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

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

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

<210> 100

<211> 488

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 100

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly
65 70 75 80

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

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Val His Ser Phe Leu Ala Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr
145 150 155 160

Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
165 170 175

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

180 185 190

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu

195 200 205

Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe

245 250 255

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

260 265 270

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg

275 280 285

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

290 295 300

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr

305 310 315 320

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg

325 330 335

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro

340 345 350

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu

355 360 365

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

370 375 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu

385 390 395 400

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly

405 410 415

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu

420 425 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
435 440 445

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
450 455 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
465 470 475 480

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 101

<211> 487

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 101

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

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

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr
145 150 155 160
Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
165 170 175

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

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

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

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly

420 425 430

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu

435 440 445

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

450 455 460

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

465 470 475 480

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 102

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 102

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Lys Thr Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Ile Phe Asp Asn Phe Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Lys Asn Asn Asn Thr Asn

65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gln Ser Tyr Met

115 120 125

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Tyr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Val Gly Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln

245 250 255

Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr

260 265 270

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln

275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala

290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala

305 310 315 320

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

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
370 375 380
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln
385 390 395 400
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
405 410 415
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
420 425 430

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

<210> 103

<211> 490
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 103
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

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

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

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

Ser Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Lys Arg Ala
245 250 255
Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala

260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser

275 280 285

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

290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala

305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg

370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn

385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg

405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro

420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala

435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His

450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp

465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 104

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 104

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser
85 90 95

Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
115 120 125

Trp Gly Lys Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
145 150 155 160

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

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn
180 185 190

Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu

195 200 205

Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Lys Leu Gln Ile Ser Arg Val Glu

225 230 235 240

Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Arg Gln Phe Pro

245 250 255

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

260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

275 280 285

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

290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe

340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg

355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser

370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys

405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 105

<211> 482

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 105

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

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

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
145 150 155 160
Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys
165 170 175

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

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

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

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys
370 375 380
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Pro Arg

<210> 106

<211> 483

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 106

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe

35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Lys Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys

180 185 190

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Ala

195 200 205

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

210 215 220

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr

225 230 235 240

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

245 250 255

Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala

260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg

275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys

290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu

305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu

325 330 335

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

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

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480
Pro Pro Arg

<210> 107
<211> 485
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 107
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

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

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe

35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

165 170 175

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

180 185 190

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg

195 200 205

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

210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr

225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly

245 250 255

Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr

260 265 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala

275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe

290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val

305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys

325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr

340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu

355 360 365

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

370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 108

<211> 483

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 108

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

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

Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr
65 70 75 80

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

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Ser Gly Asp Gly Met Asp Val Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
165 170 175

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
180 185 190

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
195 200 205

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
210 215 220

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
225 230 235 240
Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Leu Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys
245 250 255
Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285
Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300
Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
305 310 315 320
Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
325 330 335

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

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

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

465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 109

<211> 483

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 109

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe

35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys

180 185 190

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln

195 200 205

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

210 215 220

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

225 230 235 240

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

245 250 255

Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala

260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg

275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys

290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu

305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu

325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln

340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

465 470 475 480
Pro Pro Arg

<210> 110
<211> 490
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 110
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

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

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Thr Met Val Arg Glu Asp Tyr Trp
115 120 125
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr
145 150 155 160

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

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

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg

370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn

385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg

405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro

420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala

435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His

450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp

465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 111

<211> 483

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 111

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe

35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

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

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Arg Leu Thr Gln Ser
145 150 155 160

Pro Ser Pro Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
165 170 175

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Asn Lys Phe Leu Asn Trp Tyr His Gln Thr
180 185 190

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln
195 200 205

Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
210 215 220

Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
245 250 255

Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
305 310 315 320
Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
325 330 335
Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
355 360 365
Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
370 375 380
Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385 390 395 400
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
405 410 415

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

Pro Pro Arg

<210> 112
<211> 484
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 112

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

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

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

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

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

245 250 255

Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

260 265 270

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

275 280 285

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

290 295 300

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu

305 310 315 320

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys

325 330 335

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr

340 345 350

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Leu Pro Pro Arg

<210> 113

<211> 485
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 113

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

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

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

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr

225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Gly Ser Pro Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly

245 250 255

Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr

260 265 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala

275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe

290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val

305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys

325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr

340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu

355 360 365

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

370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 114

<211> 1470

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><

221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 114

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtgga atctggtgga ggactcgtgc aacccggaag atcgcttaga 120

ctgtcgtgtg ccgccagcgg gttcactttc tcgaactacg cgatgtcctg ggtccgccag 180

gcacccggaa agggactcgg ttgggtgtcc ggcatttccc ggtccggcga aaatacctac 240

tacgccgact ccgtgaaggg ccgcttcacc atctcaaggg acaacagcaa aaacaccctg 300

tacttgcaaa tgaactccct gcgggatgaa gatacagccg tgtactattg cgcccggtcg 360

cctgcccatt actacggcgg aatggacgtc tggggacagg gaaccactgt gactgtcagc 420

agcgcgtcgg gtggcggcgg ctcaggggggt cgggcctccg gggggggagg gtccgacatc 480

gtgctgaccc agtccccggg aaccctgagc ctgagcccgg gagagcgcgc gaccctgtca 540

tgccgggcat cccagagcat tagctcctcc tttctcgcct ggtatcagca gaagcccgga 600

caggccccga ggctgctgat ctacggcgct agcagaaggg ctaccggaat cccagaccgg 660

ttctccggct ccggttccgg gaccgatttc acccttacta tctcgcgcct ggaacctgag 720

gactccgccg tctactactg ccagcagtac cactcatccc cgtcgtggac gttcggacag 780

ggcaccaagc tggagattaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 115

<211> 1464

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 115

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtcga atccggtgga ggtctggtcc aacctggtag aagcctgaga 120

ctgtcgtgtg cggccagcgg attcaccttt gatgactatg ctatgcactg ggtgcggcag 180

gccccaggaa agggcctgga atgggtgtcg ggaattagct ggaactccgg gtccattggc 240

tacgccgact ccgtgaaggg ccgcttcacc atctcccgcg acaacgcaaa gaactccctg 300

tacttgcaaa tgaactcgct cagggctgag gataccgcgc tgtactactg ctccgtgcat 360

tccttcctgg cctactgggg acagggaact ctggtcaccg tgtcgagcgc ctccggcggc 420

gggggctcgg gtggacgggc ctcgggcgga ggggggtccg acatcgtgat gacccagacc 480

ccgctgagct tgcccgtgac tcccggagag cctgcatcca tctcctgccg gtcatcccag 540

tcccttctcc actccaacgg atacaactac ctcgactggt acctccagaa gccgggacag 600

agccctcagc ttctgatcta cctggggtca aatagagcct caggagtgcc ggatcggttc 660

agcggatctg gttcgggaac tgatttcact ctgaagattt cccgcgtgga agccgaggac 720

gtgggcgtct actactgtat gcaggcgctg cagacccccc ataccttcgg ccaagggacg 780

aaagtggaga tcaagaccac taccccagca ccgaggccac ccaccccggc tcctaccatc 840

gcctcccagc ctctgtccct gcgtccggag gcatgtagac ccgcagctgg tggggccgtg 900

catacccggg gtcttgactt cgcctgcgat atctacattt gggcccctct ggctggtact 960

tgcggggtcc tgctgctttc actcgtgatc actctttact gtaagcgcgg tcggaagaag 1020

ctgctgtaca tctttaagca acccttcatg aggcctgtgc agactactca agaggaggac 1080

ggctgttcat gccggttccc agaggaggag gaaggcggct gcgaactgcg cgtgaaattc 1140

agccgcagcg cagatgctcc agcctacaag caggggcaga accagctcta caacgaactc 1200

aatcttggtc ggagagagga gtacgacgtg ctggacaagc ggagaggacg ggacccagaa 1260

atgggcggga agccgcgcag aaagaatccc caagagggcc tgtacaacga gctccaaaag 1320

gataagatgg cagaagccta tagcgagatt ggtatgaaag gggaacgcag aagaggcaaa 1380

ggccacgacg gactgtacca gggactcagc accgccacca aggacaccta tgacgctctt 1440

cacatgcagg ccctgccgcc tcgg 1464

<210> 116

<211> 1461

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 116

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattgttgga atctggagga ggacttgtgc agcctggagg atcactgaga 120

ctttcgtgtg cggtgtcagg cttcgccctg agcaaccacg gcatgagctg ggtgcggaga 180

gccccgggga agggtctgga atgggtgtcc gggatcgtct actccggttc aacttactac 240

gccgcaagcg tgaagggtcg cttcaccatt tcccgcgata actcccggaa caccctgtac 300

ctccaaatga actccctgcg gcccgaggac accgccatct actactgttc cgcgcatgga 360

ggagagtccg atgtctgggg acagggcact accgtgaccg tgtcgagcgc ctcgggggga 420

ggaggctccg gcggtcgcgc ctccgggggg ggtggcagcg acattgtgat gacgcagact 480

ccactctcgc tgtccgtgac cccgggacag cccgcgtcca tctcgtgcaa gagctcccag 540

agcctgctga ggaacgacgg aaagactcct ctgtattggt acctccagaa ggctggacag 600

cccccgcaac tgctcatcta cgaagtgtca aatcgcttct ccggggtgcc ggatcggttt 660

tccggctcgg gatcgggcac cgacttcacc ctgaaaatct ccagggtcga ggccgaggac 720

gtgggagcct actactgcat gcaaaacatc cagttccctt ccttcggcgg cggcacaaag 780

ctggagatta agaccactac cccagcaccg aggccaccca ccccggctcc taccatcgcc 840

tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat 900

acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc tacatttggg cccctctggc tggtacttgc 960

ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg 1020

ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc 1080

tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc 1140

cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat 1200

cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg 1260

ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaa gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat 1320

aagatggcag aagcctatag cgagattggt atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc 1380

cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc gccaccaagg acacctatga cgctcttcac 1440

atgcaggccc tgccgcctcg g 1461

<210> 117

<211> 1479

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 117

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca gtccggcgca gaagtcagaa aaaccggtgc tagcgtgaaa 120

gtgtcctgca aggcctccgg ctacattttc gataacttcg gaatcaactg ggtcagacag 180

gccccgggcc aggggctgga atggatggga tggatcaacc ccaagaacaa caacaccaac 240

tacgcacaga agttccaggg ccgcgtgact atcaccgccg atgaatcgac caataccgcc 300

tacatggagg tgtcctccct gcggtcggag gacactgccg tgtattactg cgcgaggggc 360

ccatactact accaaagcta catggacgtc tggggacagg gaaccatggt gaccgtgtca 420

tccgcctccg gtggtggagg ctccgggggg cgggcttcag gaggcggagg aagcgatatt 480

gtgatgaccc agactccgct tagcctgccc gtgactcctg gagaaccggc ctccatttcc 540

tgccggtcct cgcaatcact cctgcattcc aacggttaca actacctgaa ttggtacctc 600

cagaagcctg gccagtcgcc ccagttgctg atctatctgg gctcgaagcg cgcctccggg 660

gtgcctgacc ggtttagcgg atctgggagc ggcacggact tcactctcca catcacccgc 720

gtgggagcgg aggacgtggg agtgtactac tgtatgcagg cgctgcagac tccgtacaca 780

ttcggacagg gcaccaagct ggagatcaag accactaccc cagcaccgag gccacccacc 840

ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca 900

gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc 960

cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag 1020

cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact 1080

actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa 1140

ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag 1200

ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga 1260

ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac 1320

aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa 1380

cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg taccagggac tcagcaccgc caccaaggac 1440

acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg ccgcctcgg 1479

<210> 118

<211> 1470

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 118

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aacttcaaga atcaggcgga ggactcgtgc agcccggagg atcattgcgg 120

ctctcgtgcg ccgcctcggg cttcaccttc tcgagcgacg ccatgacctg ggtccgccag 180

gccccgggga aggggctgga atgggtgtct gtgatttccg gctccggggg aactacgtac 240

tacgccgatt ccgtgaaagg tcgcttcact atctcccggg acaacagcaa gaacaccctt 300

tatctgcaaa tgaattccct ccgcgccgag gacaccgccg tgtactactg cgccaagctg 360

gactcctcgg gctactacta tgcccggggt ccgagatact ggggacaggg aaccctcgtg 420

accgtgtcct ccgcgtccgg cggaggaggg tcgggagggc gggcctccgg cggcggcggt 480

tcggacatcc agctgaccca gtccccatcc tcactgagcg caagcgtggg cgacagagtc 540

accattacat gcagggcgtc ccagagcatc agctcctacc tgaactggta ccaacagaag 600

cctggaaagg ctcctaagct gttgatctac ggggcttcga ccctggcatc cggggtgccc 660
gcgaggttta gcggaagcgg tagcggcact cacttcactc tgaccattaa cagcctccag 720
tccgaggatt cagccactta ctactgtcag cagtcctaca agcgggccag cttcggacag 780
ggcactaagg tcgagatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840
accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900
gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960
ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080
gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140
aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200
gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260
ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320
caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380
ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 119
<211> 1473
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 119

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
ccccaagtcc aactggtcca gagcggtgca gaagtgaaga agcccggagc gagcgtgaaa 120
gtgtcctgca aggcttccgg gtacaccttc tccaactacg gcatcacttg ggtgcgccag 180
gccccgggac agggcctgga atggatgggg tggatttccg cgtacaacgg caatacgaac 240

tacgctcaga agttccaggg tagagtgacc atgactagga acacctccat ttccaccgcc 300
tacatggaac tgtcctccct gcggagcgag gacaccgccg tgtactattg cgcccgggga 360
ccatactact actacatgga tgtctggggg aaggggacta tggtcaccgt gtcatccgcc 420

tcgggaggcg gcggatcagg aggacgcgcc tctggtggtg gaggatcgga gatcgtgatg 480

acccagagcc ctctctcctt gcccgtgact cctggggagc ccgcatccat ttcatgccgg 540

agctcccagt cacttctcta ctccaacggc tataactacg tggattggta cctccaaaag 600

ccgggccaga gcccgcagct gctgatctac ctgggctcga acagggccag cggagtgcct 660

gaccggttct ccgggtcggg aagcgggacc gacttcaagc tgcaaatctc gagagtggag 720

gccgaggacg tgggaatcta ctactgtatg cagggccgcc agtttccgta ctcgttcgga 780

cagggcacca aagtggaaat caagaccact accccagcac cgaggccacc caccccggct 840

cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 120

<211> 1446

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 120

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattgctcga aactggagga ggtctggtgc aacctggagg atcacttcgc 120

ctgtcctgcg ccgtgtcggg ctttgccctg tccaaccatg gaatgagctg ggtccgccgc 180

gcgccgggga agggcctcga atgggtgtcc ggcatcgtct actccggctc cacctactac 240

gccgcgtccg tgaagggccg gttcacgatt tcacgggaca actcgcggaa caccctgtac 300

ctccaaatga attcccttcg gccggaggat actgccatct actactgctc cgcccacggt 360

ggcgaatccg acgtctgggg ccagggaacc accgtgaccg tgtccagcgc gtccggggga 420

ggaggaagcg ggggtagagc atcgggtgga ggcggatcag agatcgtgct gacccagtcc 480

cccgccacct tgagcgtgtc accaggagag tccgccaccc tgtcatgccg cgccagccag 540

tccgtgtcct ccaacctggc ttggtaccag cagaagccgg ggcaggcccc tagactcctg 600

atctatgggg cgtcgacccg ggcatctgga attcccgata ggttcagcgg atcgggctcg 660

ggcactgact tcactctgac catctcctcg ctgcaagccg aggacgtggc tgtgtactac 720

tgtcagcagt acggaagctc cctgactttc ggtggcggga ccaaagtcga gattaagacc 780

actaccccag caccgaggcc acccaccccg gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc 840

ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac 900

ttcgcctgcg atatctacat ttgggcccct ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt 960

tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc ggtcggaaga agctgctgta catctttaag 1020

caacccttca tgaggcctgt gcagactact caagaggagg acggctgttc atgccggttc 1080

ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct 1140

ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag 1200

gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc 1260

agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc 1320

tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc agaagaggca aaggccacga cggactgtac 1380

cagggactca gcaccgccac caaggacacc tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg 1440

cctcgg 1446

<210> 121

<211> 1449

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 121

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga aactggagga ggacttgtgc aacctggagg atcattgaga 120

ctgagctgcg cagtgtcggg attcgccctg agcaaccatg gaatgtcctg ggtcagaagg 180

gcccctggaa aaggcctcga atgggtgtca gggatcgtgt actccggttc cacttactac 240

gccgcctccg tgaaggggcg cttcactatc tcacgggata actcccgcaa taccctgtac 300

ctccaaatga acagcctgcg gccggaggat accgccatct actactgttc cgcccacggt 360

ggagagtctg acgtctgggg ccagggaact accgtgaccg tgtcctccgc gtccggcggt 420

ggagggagcg gcggccgcgc cagcggcggc ggaggctccg agatcgtgat gacccagagc 480

cccgctactc tgtcggtgtc gcccggagaa agggcgaccc tgtcctgccg ggcgtcgcag 540

tccgtgagca gcaagctggc ttggtaccag cagaagccgg gccaggcacc acgcctgctt 600

atgtacggtg cctccattcg ggccaccgga atcccggacc ggttctcggg gtcggggtcc 660

ggtaccgagt tcacactgac catttcctcg ctcgagcccg aggactttgc cgtctattac 720

tgccagcagt acggctcctc ctcatggacg ttcggccagg ggaccaaggt cgaaatcaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 122

<211> 1455

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 122

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga gactggagga ggagtggtgc aacctggagg aagcctgaga 120

ctgtcatgcg cggtgtcggg cttcgccctc tccaaccacg gaatgtcctg ggtccgccgg 180

gcccctggga aaggacttga atgggtgtcc ggcatcgtgt actcgggttc cacctactac 240

gcggcctcag tgaagggccg gtttactatt agccgcgaca actccagaaa cacactgtac 300

ctccaaatga actcgctgcg gccggaagat accgctatct actactgctc cgcccatggg 360

ggagagtcgg acgtctgggg acagggcacc actgtcactg tgtccagcgc ttccggcggt 420

ggtggaagcg ggggacgggc ctcaggaggc ggtggcagcg agattgtgct gacccagtcc 480

cccgggaccc tgagcctgtc cccgggagaa agggccaccc tctcctgtcg ggcatcccag 540

tccgtggggt ctactaacct tgcatggtac cagcagaagc ccggccaggc ccctcgcctg 600

ctgatctacg acgcgtccaa tagagccacc ggcatcccgg atcgcttcag cggaggcgga 660

tcgggcaccg acttcaccct caccatttca aggctggaac cggaggactt cgccgtgtac 720

tactgccagc agtatggttc gtccccaccc tggacgttcg gccaggggac taaggtcgag 780

atcaagacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 123

<211> 1449

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 123

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtgga atctggtgga ggactcgtga aacctggagg atcattgaga 120

ctgtcatgcg cggcctcggg attcacgttc tccgattact acatgagctg gattcgccag 180

gctccgggga agggactgga atgggtgtcc tacatttcct catccggctc caccatctac 240

tacgcggact ccgtgaaggg gagattcacc attagccgcg ataacgccaa gaacagcctg 300

taccttcaga tgaactccct gcgggctgaa gatactgccg tctactactg cgcaagggag 360

agcggagatg ggatggacgt ctggggacag ggtaccactg tgaccgtgtc gtcggcctcc 420

ggcggagggg gttcgggtgg aagggccagc ggcggcggag gcagcgacat ccagatgacc 480

cagtccccct catcgctgtc cgcctccgtg ggcgaccgcg tcaccatcac atgccgggcc 540

tcacagtcga tctcctccta cctcaattgg tatcagcaga agcccggaaa ggcccctaag 600

cttctgatct acgcagcgtc ctccctgcaa tccggggtcc catctcggtt ctccggctcg 660

ggcagcggta ccgacttcac tctgaccatc tcgagcctgc agccggagga cttcgccact 720

tactactgtc agcaaagcta caccctcgcg tttggccagg gcaccaaagt ggacatcaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 124

<211> 1449

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 124

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga atcaggggga ggacttgtgc agcctggagg atcgctgaga 120

ctgtcatgtg ccgtgtccgg ctttgccctg tccaaccacg ggatgtcctg ggtccgccgc 180

gcgcctggaa agggcctcga atgggtgtcg ggtattgtgt acagcggtag cacctactat 240

gccgcatccg tgaaggggag attcaccatc agccgggaca actccaggaa cactctgtac 300

ctccaaatga attcgctgag gccagaggac actgccatct actactgctc cgcgcatggc 360

ggagagtccg acgtctgggg acaggggacc accgtgaccg tgtctagcgc gtccggcgga 420

ggcggcagcg ggggtcgggc atcagggggc ggcggatcgg acatccagct cacccagtcc 480

ccgagctcgc tgtccgcctc cgtgggagat cgggtcacca tcacgtgccg cgccagccag 540

tcgatttcct cctacctgaa ctggtaccaa cagaagcccg gaaaagcccc gaagcttctc 600

atctacgccg cctcgagcct gcagtcagga gtgccctcac ggttctccgg ctccggttcc 660

ggtactgatt tcaccctgac catttcctcc ctgcaaccgg aggacttcgc tacttactac 720

tgccagcagt cgtactccac cccctacact ttcggacaag gcaccaaggt cgaaatcaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 125

<211> 1470

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 125

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactggtgca aagcggagga ggattggtca aacccggagg aagcctgaga 120

ctgtcatgcg cggcctctgg attcaccttc tccgattact acatgtcatg gatcagacag 180

gccccgggga agggcctcga atgggtgtcc tacatctcgt cctccgggaa caccatctac 240

tacgccgaca gcgtgaaggg ccgctttacc atttcccgcg acaacgcaaa gaactcgctg 300

taccttcaga tgaattccct gcgggctgaa gataccgcgg tgtactattg cgcccggtcc 360

actatggtcc gggaggacta ctggggacag ggcacactcg tgaccgtgtc cagcgcgagc 420

gggggtggag gcagcggtgg acgcgcctcc ggcggcggcg gttcagacat cgtgctgact 480

cagtcgcccc tgtcgctgcc ggtcaccctg ggccaaccgg cctcaattag ctgcaagtcc 540

tcggagagcc tggtgcacaa ctcaggaaag acttacctga actggttcca tcagcggcct 600

ggacagtccc cacggaggct catctatgaa gtgtccaaca gggattcggg ggtgcccgac 660

cgcttcactg gctccgggtc cggcaccgac ttcaccttga aaatctccag agtggaagcc 720

gaggacgtgg gcgtgtacta ctgtatgcag ggtacccact ggcctggaac ctttggacaa 780

ggaactaagc tcgagattaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 126

<211> 1449

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 126

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtgga atctggtgga ggactcgtgc aacccggtgg aagccttagg 120

ctgtcgtgcg ccgtcagcgg gtttgctctg agcaaccatg gaatgtcctg ggtccgccgg 180

gcaccgggaa aagggctgga atgggtgtcc ggcatcgtgt acagcgggtc aacctattac 240

gccgcgtccg tgaagggcag attcactatc tcaagagaca acagccggaa caccctgtac 300

ttgcaaatga attccctgcg ccccgaggac accgccatct actactgctc cgcccacgga 360

ggagagtcgg acgtgtgggg ccagggaacg actgtgactg tgtccagcgc atcaggaggg 420

ggtggttcgg gcggccgggc ctcgggggga ggaggttccg acattcggct gacccagtcc 480

ccgtccccac tgtcggcctc cgtcggcgac cgcgtgacca tcacttgtca ggcgtccgag 540

gacattaaca agttcctgaa ctggtaccac cagacccctg gaaaggcccc caagctgctg 600

atctacgatg cctcgaccct tcaaactgga gtgcctagcc ggttctccgg gtccggctcc 660

ggcactgatt tcactctgac catcaactca ttgcagccgg aagatatcgg gacctactat 720

tgccagcagt acgaatccct cccgctcaca ttcggcgggg gaaccaaggt cgagattaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 127

<211> 1452

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 127

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga aactggagga ggacttgtgc aacctggagg atcattgcgg 120

ctctcatgcg ctgtctccgg cttcgccctg tcaaatcacg ggatgtcgtg ggtcagacgg 180

gccccgggaa agggtctgga atgggtgtcg gggattgtgt acagcggctc cacctactac 240

gccgcttcgg tcaagggccg cttcactatt tcacgggaca acagccgcaa caccctctat 300

ctgcaaatga actctctccg cccggaggat accgccatct actactgctc cgcacacggc 360

ggcgaatccg acgtgtgggg acagggaacc actgtcaccg tgtcgtccgc atccggtggc 420

ggaggatcgg gtggccgggc ctccgggggc ggcggcagcg agactaccct gacccagtcc 480

cctgccactc tgtccgtgag cccgggagag agagccaccc ttagctgccg ggccagccag 540

agcgtgggct ccaacctggc ctggtaccag cagaagccag gacagggtcc caggctgctg 600

atctacggag cctccactcg cgcgaccggc atccccgcga ggttctccgg gtcgggttcc 660

gggaccgagt tcaccctgac catctcctcc ctccaaccgg aggacttcgc ggtgtactac 720

tgtcagcagt acaacgattg gctgcccgtg acatttggac aggggacgaa ggtggaaatc 780

aaaaccacta ccccagcacc gaggccaccc accccggctc ctaccatcgc ctcccagcct 840

ctgtccctgc gtccggaggc atgtagaccc gcagctggtg gggccgtgca tacccggggt 900

cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg gcccctctgg ctggtacttg cggggtcctg 960

ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc 1020

tttaagcaac ccttcatgag gcctgtgcag actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc 1080

cggttcccag aggaggagga aggcggctgc gaactgcgcg tgaaattcag ccgcagcgca 1140

gatgctccag cctacaagca ggggcagaac cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg 1200

agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg agaggacggg acccagaaat gggcgggaag 1260

ccgcgcagaa agaatcccca agagggcctg tacaacgagc tccaaaagga taagatggca 1320

gaagcctata gcgagattgg tatgaaaggg gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga 1380

ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag gacacctatg acgctcttca catgcaggcc 1440

ctgccgcctc gg 1452

<210> 128

<211> 1455

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 128

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga atctggtgga ggacttgtgc aacctggagg atcactgaga 120

ctgtcatgcg cggtgtccgg ttttgccctg agcaatcatg ggatgtcgtg ggtccggcgc 180

gcccccggaa agggtctgga atgggtgtcg ggtatcgtct actccgggag cacttactac 240

gccgcgagcg tgaagggccg cttcaccatt tcccgcgata actcccgcaa caccctgtac 300

ttgcaaatga actcgctccg gcctgaggac actgccatct actactgctc cgcacacgga 360

ggagaatccg acgtgtgggg ccagggaact accgtgaccg tcagcagcgc ctccggcggc 420

gggggctcag gcggacgggc tagcggcggc ggtggctccg agatcgtgct gacccagtcg 480

cctggcactc tctcgctgag ccccggggaa agggcaaccc tgtcctgtcg ggccagccag 540

tccattggat catcctccct cgcctggtat cagcagaaac cgggacaggc tccgcggctg 600

cttatgtatg gggccagctc aagagcctcc ggcattcccg accggttctc cgggtccggt 660

tccggcaccg atttcaccct gactatctcg aggctggagc cagaggactt cgccgtgtac 720

tactgccagc agtacgcggg gtccccgccg ttcacgttcg gacagggaac caaggtcgag 780

atcaagacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 129

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 129

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

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

Tyr Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg His Trp Gln Glu Trp Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly Asp Lys Val Ile Ile Ser Cys Lys
145 150 155 160

Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Ala Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys

210 215 220

Leu Gln His Asp Asn Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu

225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 130

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 130

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

1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser Gly

20 25 30

Met Cys Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp

35 40 45

Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Phe Tyr Ser Thr Ser Leu

50 55 60

Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asp Asn Gln Val Val

65 70 75 80

Leu Arg Met Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala Thr Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

130 135 140

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Asn Leu Ala Trp Phe Gln Leu Lys

165 170 175

Pro Gly Ser Ala Pro Arg Ser Leu Met Tyr Ala Ala Asn Lys Ser Gln

180 185 190

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe

195 200 205

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

210 215 220

Cys Gln His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys

225 230 235 240

Leu Glu Ile Lys

<210> 131

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 131

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 132
<211> 240
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 132

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

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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Asp Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Ala
130 135 140

Ala Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
145 150 155 160

Thr Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu
165 170 175

Leu Val Ile Arg Asp Asp Ser Val Arg Pro Ser Lys Ile Pro Gly Arg
180 185 190

Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly
195 200 205

Val Gln Ala Gly Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
210 215 220

Asp Ser Glu His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

225 230 235 240

<210> 133

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 133

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Pro Ser Gly Tyr Thr Val Thr Ser His

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Ser Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ser Gly Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Arg

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Leu Ser Lys Lys Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln

165 170 175

Ser Pro Val Val Leu Ile Ser Arg Asp Lys Glu Arg Pro Ser Gly Ile

180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Ala Asp Thr Ala Thr Leu Thr

195 200 205

Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala

210 215 220

Trp Asp Asp Thr Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val

225 230 235 240

Leu

<210> 134

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 134

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln

130 135 140

Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ile Ile Thr

145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu

180 185 190

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr

225 230 235 240

Lys Val Asp Ile Lys

245

<210> 135

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 135

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Gly Tyr Gln Leu Leu Arg Trp Asp Val Gly Leu Leu

100 105 110

Arg Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

145 150 155 160

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

165 170 175

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Leu Tyr

180 185 190

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Arg Ser Gly Thr Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His

225 230 235 240

Leu Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

245 250

<210> 136

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 136

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Phe Tyr Ala

50 55 60

Ile Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ile Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Lys Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Pro Glu Gly Leu Phe Leu Tyr Trp Phe

100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Asp

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Glu Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr Ala Thr Trp Tyr Gln

165 170 175

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

180 185 190

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Ser Ser Ser Gly Asn

195 200 205

Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp

210 215 220

Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His His Leu Leu Phe Gly
225 230 235 240
Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245

<210> 137
<211> 246
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 137
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
130 135 140
Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
145 150 155 160

Ser Val Ser Ser Ala Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
165 170 175
Pro Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile
180 185 190

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

<210> 138
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 138
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Val Thr Arg Ala Gly Ser Glu Ala Ser Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

Lys

<210> 139
<211> 248
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 139
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Ser Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

245

<210> 140

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 140

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Ser Ala Thr Leu
145 150 155 160

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr Phe Leu Ala Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser
180 185 190

Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 141
<211> 239
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 141

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

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser

145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr

210 215 220

Ser Thr Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

225 230 235

<210> 142

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 142

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser His Gln Gly Val Ala Tyr Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

145 150 155 160

Arg Ala Thr Gln Ser Ile Gly Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gln Arg

180 185 190

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

195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr

210 215 220

Tyr Cys Gln His Tyr Glu Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 143

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 143

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

1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
    210                 215                 220
Gly Ser Pro Pro Arg Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
225                 230                 235                 240
Lys
```

<210> 144

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 144

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Pro Gln Thr Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile

180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

195 200 205

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His
210 215 220

Tyr Gly Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 145

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 145

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Glu Asn Asp Lys Asn Ser Val Phe
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr
130 135 140

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

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

<210> 146
<211> 244
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 146
Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

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

Val Glu Ile Lys

<210> 147
<211> 244
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 147
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

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

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

225 230 235 240
Val Asp Ile Lys

<210> 148

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 148

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Arg Asp Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
130 135 140

Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145 150 155 160

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly
180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Asn Ser Pro Pro Lys Phe

225 230 235 240

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245 250

<210> 149

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 149

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln His Tyr Gly Gly Ser Pro Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240
Thr Lys Val Asp Ile Lys
245

<210> 150
<211> 729
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"
<400> 150
caagtgcagc ttcaggaaag cggaccgggc ctggtcaagc catccgaaac tctctccctg 60

acttgcactg tgtctggcgg ttccatctca tcgtcgtact actactgggg ctggattagg 120
cagccgcccg gaaagggact ggagtggatc ggaagcatct actattccgg ctcggcgtac 180
tacaacccta gcctcaagtc gagagtgacc atctccgtgg atacctccaa gaaccagttt 240
tccctgcgcc tgagctccgt gaccgccgct gacaccgccg tgtactactg tgctcggcat 300
tggcaggaat ggcccgatgc cttcgacatt tggggccagg gcactatggt cactgtgtca 360
tccgggggtg gaggcagcgg gggaggaggg tccgggggggg gaggttcaga gacaaccttg 420
acccagtcac ccgcattcat gtccgccact ccgggagaca aggtcatcat ctcgtgcaaa 480

gcgtcccagg atatcgacga tgccatgaat tggtaccagc agaagcctgg cgaagcgccg 540

ctgttcatta tccaatccgc aacctcgccc gtgcctggaa tcccaccgcg gttcagcggc 600

agcggtttcg gaaccgactt ttccctgacc attaacaaca ttgagtccga ggacgccgcc 660

tactacttct gcctgcaaca cgacaacttc cctctcacgt tcggccaggg aaccaagctg 720

gaaatcaag 729

<210> 151

<211> 735

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 151

caagtcaatc tgcgcgaatc cggccccgcc ttggtcaagc ctacccagac cctcactctg 60

acctgtactt tctccggctt ctccctgcgg acttccggga tgtgcgtgtc ctggatcaga 120

cagcctccgg gaaaggccct ggagtggctc gctcgcattg actgggatga ggacaagttc 180

tactccacct cactcaagac caggctgacc atcagcaaag atacctctga caaccaagtg 240

gtgctccgca tgaccaacat ggacccagcc gacactgcca cttactactg cgcgaggagc 300

ggagcgggcg gaacctccgc caccgccttc gatatttggg gcccgggtac catggtcacc 360

gtgtcaagcg gaggaggggg gtccgggggc ggcggttccg ggggaggcgg atcggacatt 420

cagatgactc agtcaccatc gtccctgagc gctagcgtgg gcgacagagt gacaatcact 480

tgccgggcat cccaggacat ctataacaac cttgcgtggt tccagctgaa gcctggttcc 540

gcaccgcggt cacttatgta cgccgccaac aagagccagt cgggagtgcc gtcccggttt 600

tccggttcgg cctcgggaac tgacttcacc ctgacgatct ccagcctgca acccgaggat 660

ttcgccacct actactgcca gcactactac cgctttccct actcgttcgg acagggaacc 720

aagctggaaa tcaag 735

<210> 152

<211> 738

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 152

gaagtgcagc ttgtcgaatc cgggggggga ctggtcaagc cgggcggatc actgagactg 60

tcctgcgccg cgagcggctt cacgttctcc tcctactcca tgaactgggt ccgccaagcc 120

cccgggaagg gactggaatg ggtgtcctct atctcctcgt cgtcgtccta catctactac 180

gccgactccg tgaagggaag attcaccatt tcccgcgaca acgcaaagaa ctcactgtac 240

ttgcaaatga actcactccg ggccgaagat actgctgtgt actattgcgc caagactatt 300

gccgccgtct acgctttcga catctggggc cagggaacca ccgtgactgt gtcgtccggt 360

ggtggtggct cgggcggagg aggaagcggc ggcggggggt ccgagattgt gctgacccag 420

tcgccactga gcctccctgt gacccccgag gaacccgcca gcatcagctg ccggtccagc 480

cagtccctgc tccactccaa cggatacaat tacctcgatt ggtaccttca gaagcctgga 540

caaagcccgc agctgctcat ctacttggga tcaaaccgcg cgtcaggagt gcctgaccgg 600

ttctccggct cgggcagcgg taccgatttc accctgaaaa tctccagggt ggaggcagag 660

gacgtgggag tgtattactg tatgcaggcg ctgcagactc cgtacacatt tgggcagggc 720

accaagctgg agatcaag 738

<210> 153

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 153

gaagtccagc tcgtggagtc cggcggaggc cttgtgaagc ctggaggttc gctgagactg 60

tcctgcgccg cctccggctt caccttctcc gactactaca tgtcctggat cagacaggcc 120

ccgggaaagg gcctggaatg ggtgtcctac atctcgtcat cgggcagcac tatctactac 180

gcggactcag tgaaggggcg gttcaccatt tcccgggata acgcgaagaa ctcgctgtat 240

ctgcaaatga actcactgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcgatctc 300

cgcggggcat ttgacatctg gggacaggga accatggtca cagtgtccag cggaggggga 360

ggatcgggtg gcggaggttc cgggggtgga ggctcctcct acgtgctgac tcagagccca 420

agcgtcagcg ctgcgcccgg ttacacggca accatctcct gtggcggaaa caacattggg 480

accaagtctg tgcactggta tcagcagaag ccgggccaag ctcccctgtt ggtgatccgc 540

gatgactccg tgcggcctag caaaattccg ggacggttct ccggctccaa cagcggcaat 600

atggccactc tcaccatctc gggagtgcag gccggagatg aagccgactt ctactgccaa 660

gtctgggact cagactccga gcatgtggtg ttcgggggcg gaaccaagct gactgtgctc 720

<210> 154

<211> 723

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 154

caagtgcagc tggtgcagag cggggccgaa gtcaagaagc cgggagcctc cgtgaaagtg 60

tcctgcaagc cttcgggata caccgtgacc tcccactaca ttcattgggt ccgccgcgcc 120

cccggccaag gactcgagtg gatgggcatg atcaacccta gcggcggagt gaccgcgtac 180

agccagacgc tgcagggacg cgtgactatg acctcggata cctcctcctc caccgtctat 240

atggaactgt ccagcctgcg gtccgaggat accgccatgt actactgcgc ccgggaagga 300

tcaggctccg ggtggtattt cgacttctgg ggaagaggca ccctcgtgac tgtgtcatct 360

gggggagggg gttccggtgg tggcggatcg ggaggaggcg gttcatccta cgtgctgacc 420

cagccaccct ccgtgtccgt gagccccggc cagactgcat cgattacatg tagcggcgac 480

ggcctctcca agaaatacgt gtcgtggtac cagcagaagg ccggacagag cccggtggtg 540

ctgatctcaa gagataagga gcggcctagc ggaatcccgg acaggttctc gggttccaac 600

tccgcggaca ctgctactct gaccatctcg gggacccagg ctatggacga agccgattac 660

tactgccaag cctgggacga cactactgtc gtgtttggag ggggcaccaa gttgaccgtc 720

ctt 723

<210> 155

<211> 735

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 155

caagtgcagc ttcaggagag cggcccggga ctcgtgaagc cgtcccagac cctgtccctg 60

acttgcaccg tgtcgggagg aagcatctcg agcggaggct actattggtc gtggattcgg 120

cagcaccctg gaaagggcct ggaatggatc ggctacatct actactccgg ctcgacctac 180

tacaacccat cgctgaagtc cagagtgaca atctcagtgg acacgtccaa gaatcagttc 240

agcctgaagc tctcttccgt gactgcggcc gacaccgccg tgtactactg cgcacgcgct 300

ggaattgccg cccggctgag gggtgccttc gacatttggg gacagggcac catggtcacc 360

gtgtcctccg gcggcggagg ttccgggggt ggaggctcag gaggaggggg gtccgacatc 420

gtcatgactc agtcgccctc aagcgtcagc gcgtccgtcg gggacagagt gatcatcacc 480

tgtcgggcgt cccagggaat tcgcaactgg ctggcctggt atcagcagaa gcccggaaag 540

gcccccaacc tgttgatcta cgccgcctca aacctccaat ccggggtgcc gagccgcttc 600

agcggctccg gttcgggtgc cgatttcact ctgaccatct cctccctgca acctgaagat 660

gtggctacct actactgcca aaagtacaac tccgcacctt ttactttcgg accggggacc 720

aaagtggaca ttaag 735

<210> 156

<211> 759

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 156

caagtgcagc tggtccagtc gggcgccgag gtcaagaagc ccgggagctc tgtgaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggggg caccttttagc tcctacgcca tctcctgggt ccgccaagca 120

ccgggtcaag gcctggagtg gatgggggga attatcccta tcttcggcac tgccaactac 180

gcccagaagt tccagggacg cgtgaccatt accgcggacg aatccacctc caccgcttat 240

atggagctgt ccagcttgcg ctcggaagat accgccgtgt actactgcgc ccggaggggt 300

ggataccagc tgctgagatg ggacgtgggc ctcctgcggt cggcgttcga catctggggc 360

cagggcacta tggtcactgt gtccagcgga ggaggcggat cgggaggcgg cggatcaggg 420

ggaggcggtt ccagctacgt gcttactcaa ccccccttcgg tgtccgtggc cccgggacag 480

accgccagaa tcacttgcgg aggaaacaac attgggtcca agagcgtgca ttggtaccag 540

cagaagccag gacaggcccc tgtgctggtg ctctacggga agaacaatcg gcccagcgga 600

gtgccggaca ggttctcggg ttcacgctcc ggtacaaccg cttcactgac tatcaccggg 660

gcccaggcag aggatgaagc ggactactac tgttcctccc gggattcatc cggcgaccac 720

ctccgggtgt tcggaaccgg aacgaaggtc accgtgctg 759

<210> 157

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 157

gaagtgcagc tccaacagtc aggaccgggg ctcgtgaagc catcccagac cctgtccctg 60

acttgtgcca tctcgggaga tagcgtgtca tcgaactccg ccgcctggaa ctggattcgg 120

cagagcccgt cccgcggact ggagtggctt ggaaggacct actaccggtc caagtggtac 180

tctttctacg cgatctcgct gaagtcccgc attatcatta accctgatac ctccaagaat 240

cagttctccc tccaactgaa atccgtcacc cccgaggaca cagcagtgta ttactgcgca 300

cggagcagcc ccgaaggact gttcctgtat tggtttgacc cctggggcca ggggactctt 360

gtgaccgtgt cgagcggcgg agatgggtcc ggtggcggtg gttcgggggg cggcggatca 420

tcatccgaac tgacccagga cccggctgtg tccgtggcgc tgggacaaac catccgcatt 480

acgtgccagg gagactccct gggcaactac tacgccactt ggtaccagca gaagccgggc 540

caagcccctg tgttggtcat ctacgggacc aacaacagac cttccggcat ccccgaccgg 600

ttcagcgctt cgtcctccgg caacactgcc agcctgacca tcactggagc gcaggccgaa 660

gatgaggccg actactactg caacagcaga gactcctcgg gtcatcacct cttgttcgga 720

actggaacca aggtcaccgt gctg 744

<210> 158

<211> 738

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 158

gaagtgcagc tcgtggagtc aggaggcggc ctggtccagc cgggagggtc ccttagactg 60

tcatgcgccg caagcggatt cactttctcc tcctatgcca tgagctgggt ccgccaagcc 120
cccggaaagg gactggaatg ggtgtccgcc atctcggggt ctggaggctc aacttactac 180
gctgactccg tgaagggacg gttcaccatt agccgcgaca actccaagaa caccctctac 240
ctccaaatga actccctgcg ggccgaggat accgccgtct actactgcgc caaagtggaa 300
ggttcaggat cgctggacta ctggggacag ggtactctcg tgaccgtgtc atcgggcgga 360
ggaggttccg gcggtggcgg ctccggcggc ggagggtcgg agatcgtgat gacccagagc 420
cctggtactc tgagcctttc gccgggagaa agggccaccc tgtcctgccg cgcttcccaa 480

tccgtgtcct ccgcgtactt ggcgtggtac cagcagaagc cgggacagcc ccctcggctg 540
ctgatcagcg gggccagcac ccgggcaacc ggaatcccag acagattcgg gggttccggc 600
agcggcacag atttcaccct gactatttcg aggttggagc ccgaggactt tgcggtgtat 660
tactgtcagc actacgggtc gtcctttaat ggctccagcc tgttcacgtt cggacagggg 720
acccgcctgg aaatcaag 738

<210> 159
<211> 723
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 159
gaagtgcaac tggtggaaac cggtggcggc ctggtgcagc ctggaggatc attgaggctg 60
tcatgcgcgg ccagcggtat taccttctcc cggtacccca tgtcctgggt cagacaggcc 120
ccggggaaag ggcttgaatg ggtgtccggg atctcggact ccggtgtcag cacttactac 180
gccgactccg ccaagggacg cttcaccatt tcccgggaca actcgaagaa caccctgttc 240
ctccaaatga gctccctccg ggacgaggat actgcagtgt actactgcgt gacccgcgcc 300
gggtccgagg cgtctgacat ttggggacag ggcactatgg tcaccgtgtc gtccggcgga 360
gggggctcgg gaggcggtgg cagcggagga ggagggtccg agatcgtgct gacccaatcc 420

ccggccaccc tctcgctgag ccctggagaa agggcaacct tgtcctgtcg cgcgagccag 480
tccgtgagca actccctggc ctggtaccag cagaagcccg gacaggctcc gagacttctg 540
atctacgacg cttcgagccg ggccactgga atccccgacc gcttttcggg gtccggctca 600

ggaaccgatt tcaccctgac aatctcacgg ctggagccag aggatttcgc catctattac 660

tgccagcagt tcggtacttc ctccggcctg actttcggag gcggcacgaa gctcgaaatc 720

aag 723

<210> 160

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 160

caagtgcagc tcgtggaatc gggtggcgga ctggtgcagc cgggggggctc acttagactg 60

tcctgcgcgg ccagcggatt cactttctcc tcctacgcca tgtcctgggt cagacaggcc 120

cctggaaagg gcctggaatg ggtgtccgca atcagcggca gcggcggctc gacctattac 180

gcggattcag tgaagggcag attcaccatt tcccgggaca acgccaagaa ctccttgtac 240

cttcaaatga actccctccg cgcggaagat accgcaatct actactgcgc tcgggccact 300

tacaagaggg aactgcgcta ctactacggg atggacgtct ggggccaggg aaccatggtc 360

accgtgtcca gcggaggagg aggatcggga ggaggcggta gcgggggtgg agggtcggag 420

atcgtgatga cccagtcccc cggcactgtg tcgctgtccc ccggcgaacg ggccaccctg 480

tcatgtcggg ccagccagtc agtgtcgtca agcttcctcg cctggtacca gcagaaaccg 540

ggacaagctc cccgcctgct gatctacgga gccagcagcc gggccaccgg tattcctgac 600

cggttctccg gttcggggtc cgggaccgac tttactctga ctatctctcg cctcgagcca 660

gaggactccg ccgtgtatta ctgccagcag taccactcct ccccgtcctg gacgttcgga 720

cagggcacaa ggctggagat taag 744

<210> 161

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 161

gaggtgcagc ttgtggaaac cggtggcgga ctggtgcagc ccggaggaag cctcaggctg 60

tcctgcgccg cgtccggctt caccttctcc tcgtacgcca tgtcctgggt ccgccaggcc 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtgtccgcc atctctggaa gcggaggttc cacgtactac 180

gcggacagcg tcaagggaag gttcacaatc tcccgcgata attcgaagaa cactctgtac 240

cttcaaatga acaccctgaa ggccgaggac actgctgtgt actactgcgc acgggccacc 300

tacaagagag agctccggta ctactacgga atggacgtct ggggccaggg aactactgtg 360

accgtgtcct cgggaggggg tggctccggg gggggcggct ccggcggagg cggttccgag 420

attgtgctga cccagtcacc ttcaactctg tcgctgtccc cgggagagag cgctactctg 480

agctgccggg ccagccagtc cgtgtccacc accttcctcg cctggtatca gcagaagccg 540

gggcaggcac cacggctctt gatctacggg tcaagcaaca gagcgaccgg aattcctgac 600

cgcttctcgg ggagcggttc aggcaccgac ttcaccctga ctatccggcg cctggaaccc 660

gaagatttcg ccgtgtatta ctgtcaacag taccactcct cgccgtcctg gacctttggc 720

caaggaacca aagtggaaat caag 744

<210> 162

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 162

gaagtgcagc tcgtggaaac tggaggtgga ctcgtgcagc ctggacggtc gctgcggctg 60

agctgcgctg catccggctt caccttcgac gattatgcca tgcactgggt cagacaggcg 120

ccagggaagg gacttgagtg ggtgtccggt atcagctgga atagcggctc aatcggatac 180

gcggactccg tgaagggaag gttcaccatt tcccgcgaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ttgcaaatga acagcctccg ggatgaggac actgccgtgt actactgcgc ccgcgtcgga 300

aaagctgtgc ccgacgtctg gggccaggga accactgtga ccgtgtccag cggcgggggt 360

ggatcgggcg gtggagggtc cggtggaggg ggctcagata ttgtgatgac ccagaccccc 420

tcgtccctgt ccgcctcggt cggcgaccgc gtgactatca catgtagagc ctcgcagagc 480

atctccagct acctgaactg gtatcagcag aagccgggga aggccccgaa gctcctgatc 540

tacgcggcat catcactgca atcgggagtg ccgagccggt tttccgggtc cggctccggc 600

accgacttca cgctgaccat ttcttccctg caacccgagg acttcgccac ttactactgc 660

cagcagtcct actccacccc ttactccttc ggccaaggaa ccaggctgga aatcaag 717

<210> 163

<211> 738

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 163

gaagtgcagc tcgtggagag cgggggagga ttggtgcagc ccggaaggtc cctgcggctc 60

tcctgcactg cgtctggctt caccttcgac gactacgcga tgcactgggt cagacagcgc 120

ccgggaaagg gcctggaatg ggtcgcctca atcaactgga agggaaactc cctggcctat 180

ggcgacagcg tgaagggccg cttcgccatt tcgcgcgaca acgccaagaa caccgtgttt 240

ctgcaaatga attccctgcg gaccgaggat accgctgtgt actactgcgc cagccaccag 300

ggcgtggcat actataacta cgccatggac gtgtggggaa gagggacgct cgtcaccgtg 360

tcctccgggg gcggtggatc gggtggagga ggaagcggtg gcgggggcag cgaaatcgtg 420

ctgactcaga gcccgggaac tctttcactg tccccgggag aacgggccac tctctcgtgc 480

cgggccaccc agtccatcgg ctcctccttc cttgcctggt accagcagag gccaggacag 540

gcgccccgcc tgctgatcta cggtgcttcc caacgcgcca ctggcattcc tgaccggttc 600

agcggcagag ggtcgggaac cgatttcaca ctgaccattt cccgggtgga gcccgaagat 660

tcggcagtct actactgtca gcattacgag tcctcccctt catggacctt cggtcaaggg 720

accaaagtgg agatcaag 738

<210> 164

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 164

tactacaacc tgccctgg 18

<210> 165

<211> 726

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 165

gaagtgcagc tgctggagtc cggcggtgga ttggtgcaac cgggggggatc gctcagactg 60

tcctgtgcgg cgtcaggctt caccttctcg agctacgcca tgtcatgggt cagacaggcc 120

cctggaaagg gtctggaatg ggtgtccgcc atttccggga gcgggggatc tacatactac 180

gccgatagcg tgaagggccg cttcaccatt tcccgggaca actccaagaa cactctctat 240

ctgcaaatga actccctccg cgctgaggac actgccgtgt actactgcgc caaaatccct 300

cagaccggca ccttcgacta ctggggacag gggactctgg tcaccgtcag cagcggtggc 360

ggaggttcgg ggggaggagg aagcggcggc ggagggtccg agattgtgct gacccagtca 420

cccggcactt tgtccctgtc gcctggagaa agggccaccc tttcctgccg ggcatcccaa 480

tccgtgtcct cctcgtacct ggcctggtac cagcagaggc ccggacaggc cccacggctt 540

ctgatctacg gagcaagcag ccgcgcgacc ggtatcccgg accggttttc gggctcgggc 600

tcaggaactg acttcaccct caccatctcc cgcctggaac ccgaagattt cgctgtgtat 660

tactgccagc actacggcag ctccccgtcc tggacgttcg gccagggaac tcggctggag 720

atcaag 726

<210> 166

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 166

gaagtgcaac tggtggaaac cggtggagga ctcgtgcagc ctggcggcag cctccggctg 60

agctgcgccg cttcgggatt caccttttcc tcctacgcga tgtcttgggt cagacaggcc 120

cccggaaagg ggctggaatg ggtgtcagcc atctccggct ccggcggatc aacgtactac 180

gccgactccg tgaaaggccg gttcaccatg tcgcgcgaga atgacaagaa ctccgtgttc 240

ctgcaaatga actccctgag ggtggaggac accggagtgt actattgtgc gcgcgccaac 300

tacaagagag agctgcggta ctactacgga atggacgtct ggggacaggg aactatggtg 360

accgtgtcat ccggtggagg gggaagcggc ggtggaggca gcgggggcgg gggttcagaa 420

attgtcatga cccagtcccc gggaactctt tccctctccc ccggggaatc cgcgactttg 480

tcctgccggg ccagccagcg cgtggcctcg aactacctcg catggtacca gcataagcca 540

ggccaagccc cttccctgct gatttccggg gctagcagcc gcgccactgg cgtgccggat 600

aggttctcgg gaagcggctc gggtaccgat ttcaccctgg caatctcgcg gctggaaccg 660

gaggattcgg ccgtgtacta ctgccagcac tatgactcat ccccctcctg gacattcgga 720

cagggcacca aggtcgagat caag 744

<210> 167

<211> 732

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 167

gaagtgcagc tgctcgaaac cggtggaggg ctggtgcagc cagggggctc cctgaggctt 60

tcatgcgccg ctagcggatt ctccttctcc tcttacgcca tgtcgtgggt ccgccaagcc 120

cctggaaaag gcctggaatg ggtgtccgcg atttccggga gcggaggttc gacctattac 180

gccgactccg tgaagggccg ctttaccatc tcccgggata actccaagaa cactctgtac 240

ctccaaatga actcgctgag agccgaggac accgccgtgt attactgcgc gaaggcgctg 300

gtcggcgcga ctggggcatt cgacatctgg ggacagggaa ctcttgtgac cgtgtcgagc 360

ggaggcggcg gctccggcgg aggagggagc gggggcggtg gttccgaaat cgtgttgact 420

cagtccccgg gaaccctgag cttgtcaccc ggggagcggg ccactctctc ctgtcgcgcc 480

tcccaatcgc tctcatccaa tttcctggcc tggtaccagc agaagcccgg acaggccccg 540

ggcctgctca tctacggcgc ttcaaactgg gcaacgggaa cccctgatcg gttcagcgga 600

agcggatcgg gtactgactt taccctgacc atcaccagac tggaaccgga ggacttcgcc 660

gtgtactact gccagtacta cggcacctcc cccatgtaca cattcggaca gggtaccaag 720

gtcgagatta ag 732

<210> 168

<211> 733

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 168

gaagtgcagc tgcttgagag cggtggaggt ctggtgcagc ccgggggatc actgcgcctg 60

tcctgtgccg cgtccggttt cactttctcc tcgtacgcca tgtcgtgggt cagacaggca 120

ccgggaaagg gactggaatg ggtgtcagcc atttcgggtt cgggggcag cacctactac 180

gctgactccg tgaagggccg gttcaccatt tcccgcgaca actccaagaa caccttgtac 240

ctccaaatga actccctgcg ggccgaagat accgccgtgt attactgcgt gctgtggttc 300

ggagagggat tcgacccgtg gggacaagga acactcgtga ctgtgtcatc cggcggaggc 360

ggcagcggtg gcggcggttc cggcggcggc ggatctgaca tcgtgttgac ccagtcccct 420

ctgagcctgc cggtcactcc tggcgaacca gccagcatct cctgccggtc gagccagtcc 480

ctcctgcact ccaatgggta caactacctc gattggtatc tgcaaaagcc gggccagagc 540

ccccagctgc tgatctacct tgggtcaaac cgcgcttccg gggtgcctga tagattctcc 600

gggtccggga gcggaaccga ctttaccctg aaaatctcga gggtggaggc cgaggacgtc 660

ggagtgtact actgcatgca ggcgctccag actcccctga ccttcggagg aggaacgaag 720

gtcgacatca aga 733

<210> 169

<211> 753

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 169

caagtgcagc tcgtggagtc aggcggagga ctggtgcagc ccgggggctc cctgagactt 60

tcctgcgcgg catcgggttt taccttctcc tcctatgcta tgtcctgggt gcgccaggcc 120

ccgggaaagg gactggaatg ggtgtccgca atcagcggta gcgggggctc aacatactac 180

gccgactccg tcaagggtcg cttcactatt tcccgggaca actccaagaa taccctgtac 240

ctccaaatga acagcctcag ggccgaggat actgccgtgt actactgcgc caaagtcgga 300

tacgatagct ccggttacta ccgggactac tacggaatgg acgtgtgggg acagggcacc 360

accgtgaccg tgtcaagcgg cggaggcggt tcaggagggg gaggctccgg cggtggaggg 420

tccgaaatcg tcctgactca gtcgcctggc actctgtcgt tgtccccggg ggagcgcgct 480

accctgtcgt gtcgggcgtc gcagtccgtg tcgagctcct acctcgcgtg gtaccagcag 540

aagcccggac aggcccctag acttctgatc tacggcactt cttcacgcgc caccgggatc 600

agcgacaggt tcagcggctc cggctccggg accgacttca ccctgaccat tagccggctg 660

gagcctgaag atttcgccgt gtattactgc caacactacg gaaactcgcc gccaaagttc 720

acgttcggac ccggaaccaa gctggaaatc aag 753

<210> 170

<211> 739

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 170

gaagtccaac tggtggagtc cgggggaggg ctcgtgcagc ccggaggcag ccttcggctg 60

tcgtgcgccg cctccgggtt cacgttctca tcctacgcga tgtcgtgggt cagacaggca 120

ccaggaaagg gactggaatg ggtgtccgcc attagcggct ccggcggtag cacctactat 180

gccgactcag tgaagggaag gttcactatc tcccgcgaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctccaaatga actctctgcg ggccgaggat accgcggtgt actattgcgc caagatgggt 300

tggtccagcg gatacttggg agccttcgac atttggggac agggcactac tgtgaccgtg 360

tcctccgggg gtggcggatc gggaggcggc ggctcgggtg gaggggttc cgaaatcgtg 420

ttgacccagt caccgggaac cctctcgctg tccccgggag aacgggctac actgtcatgt 480

agagcgtccc agtccgtggc ttcctcgttc ctggcctggt accagcagaa gccgggacag 540

gcaccccgcc tgctcatcta cggagccagc ggccgggcga ccggcatccc tgaccgcttc 600

tccggttccg gctcgggcac cgactttact ctgaccatta gcaggcttga gcccgaggat 660

tttgccgtgt actactgcca acactacggg gggagccctc gcctgacctt cggaggcgga 720

actaaggtcg atatcaaaa 739

<210> 171

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 171

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg His Trp Gln Glu Trp Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 172

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 172

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser

20 25 30

Gly Met Cys Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Phe Tyr Ser Thr Ser

50 55 60

Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asp Asn Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Arg Met Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala Thr Ala Phe Asp Ile

100 105 110

Trp Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 173

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 173

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Thr Ile Ala Ala Val Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 174

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 174

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 175

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 175

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Pro Ser Gly Tyr Thr Val Thr Ser His
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala Tyr Ser Gln Thr Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Ser Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Ser Gly Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Arg
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 176

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 176

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 177

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 177

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Gly Tyr Gln Leu Leu Arg Trp Asp Val Gly Leu Leu

100 105 110

Arg Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 178

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 178

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Phe Tyr Ala

50 55 60

Ile Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ile Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Lys Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Pro Glu Gly Leu Phe Leu Tyr Trp Phe

100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 179

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 179

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 180

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 180

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

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

85 90 95
Val Thr Arg Ala Gly Ser Glu Ala Ser Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 181
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 181
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

<210> 182
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 182
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

<210> 183

<

211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 183

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Gly Lys Ala Val Pro Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 184

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 184

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

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

100 105 110
Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 185
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 185
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Lys Val Val Arg Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 186
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 186
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

<210> 187

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 187

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Glu Asn Asp Lys Asn Ser Val Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 188

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 188

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

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ala Leu Val Gly Ala Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 189
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 189
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 190
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 190
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 191

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 191

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Met Gly Trp Ser Ser Gly Tyr Leu Gly Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 192

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 192

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

1 5 10 15

Asp Lys Val Ile Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Ala

20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Leu Phe Ile Ile

35 40 45

Gln Ser Ala Thr Ser Pro Val Pro Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 193

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 193

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Leu Lys Pro Gly Ser Ala Pro Arg Ser Leu Met

35 40 45

Tyr Ala Ala Asn Lys Ser Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr

85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 194

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 194

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 195

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 195

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Tyr

1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Ser Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Arg

35 40 45

Asp Asp Ser Val Arg Pro Ser Lys Ile Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 196

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 196

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gly Leu Ser Lys Lys Tyr Val

20 25 30

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

35 40 45

Arg Asp Lys Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Ala Asp Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 197

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 197

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 198

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 198

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Leu Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Ser Gly Thr Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His

85 90 95

Leu Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105

<210> 199

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 199

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

1 5 10 15

Thr Ile Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr Ala

20 25 30

Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His His

85 90 95

Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105

<210> 200

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 200

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Lys

<210> 201

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<

400> 201

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Gly Thr Ser Ser Gly
85 90 95

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

<210> 202

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 202

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

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

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

<210> 203
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 203
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr
20 25 30
Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

<210> 204

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 204

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 205

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 205

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

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

<210> 206
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 206
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Pro Pro
85 90 95
Arg Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 207
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 207
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

<210> 208
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 208

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

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

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ser Leu Leu
35 40 45

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

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

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Ser Ser Pro
85 90 95

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

<210> 209

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 209

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

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

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

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

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

<210> 210
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 210
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

<210> 211
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 211

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

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

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

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

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

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

Pro Lys Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 212

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 212

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

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

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

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

50 55 60

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

<210> 213
<211> 487
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 213
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45
Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro
50 55 60

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

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

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

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

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

370 375 380

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

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
450 455 460
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
465 470 475 480
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 214
<211> 489
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 214
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

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

Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Asp Asn Gln Val Val Leu Arg Met Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp

100 105 110

Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala

115 120 125

Thr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

145 150 155 160

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp

165 170 175

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Asn Leu

180 185 190

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

195 200 205

Ala Ala Asn Lys Ser Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr Ser

245 250 255

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro

260 265 270

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu

275 280 285

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

290 295 300

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly

305 310 315 320

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys

325 330 335

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg

340 345 350

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro

355 360 365

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser

370 375 380

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu

385 390 395 400

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg

405 410 415

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln

420 425 430

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr

435 440 445

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp

450 455 460

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala

465 470 475 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 215

<211> 490

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 215

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Thr Ile Ala Ala Val Tyr Ala Phe Asp

115 120 125

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

180 185 190

Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile

195 200 205

Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr

245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala

260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser

275 280 285

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

290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala

305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg

370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn

385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg

405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro

420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala

435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His

450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp

465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 216

<211> 484

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 216

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser

145 150 155 160

Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Cys Gly

165 170 175

Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

180 185 190

Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Arg Asp Asp Ser Val Arg Pro Ser

195 200 205

Lys Ile Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Met Ala Thr

210 215 220

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Gly Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys

225 230 235 240

Gln Val Trp Asp Ser Asp Ser Glu His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr

245 250 255

Lys Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

260 265 270

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

275 280 285

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

290 295 300

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu

305 310 315 320

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys

325 330 335

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr

340 345 350

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Leu Pro Pro Arg

<210> 217

<211> 485

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 217

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Pro Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Val Thr Ser His Tyr Ile His Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala

65 70 75 80

Tyr Ser Gln Thr Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser

85 90 95

Ser Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Ser Gly Ser Gly Trp Tyr Phe

115 120 125

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

130 135 140

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

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

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
275 280 285
Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
290 295 300
Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
305 310 315 320
Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
325 330 335

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

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
385 390 395 400

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

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480
Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 218
<211> 489
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 218
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

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

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

85 90 95

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp

100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg

115 120 125

Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

145 150 155 160

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp

165 170 175

Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Trp Leu

180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr

195 200 205

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr

245 250 255

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro

260 265 270

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu

275 280 285

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

290 295 300

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly

305 310 315 320

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys

325 330 335

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg

340 345 350

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro

355 360 365

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser

370 375 380

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu

385 390 395 400

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg

405 410 415

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln

420 425 430

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr

435 440 445

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp

450 455 460

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala

465 470 475 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 219

<211> 497

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 219

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly

35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn

65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser

85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Gly Tyr Gln Leu Leu Arg Trp

115 120 125

Asp Val Gly Leu Leu Arg Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

130 135 140

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser

165 170 175

Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile

180 185 190

Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

195 200 205

Val Leu Val Leu Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp

210 215 220

Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr

225 230 235 240

Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp

245 250 255

Ser Ser Gly Asp His Leu Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr

260 265 270

Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr

275 280 285

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

290 295 300

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile

305 310 315 320

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser

325 330 335

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr

340 345 350

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu

355 360 365

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr

465 470 475 480

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

485 490 495

Arg

<210> 220

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 220

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp
35 40 45

Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro
50 55 60

Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp
65 70 75 80

Tyr Ser Phe Tyr Ala Ile Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ile Ile Asn Pro
85 90 95

Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Lys Ser Val Thr Pro
100 105 110

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Pro Glu Gly Leu
115 120 125

Phe Leu Tyr Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
130 135 140

Ser Ser Gly Gly Asp Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

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

Gln Thr Ile Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr
180 185 190

Ala Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile
195 200 205

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

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300
His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335

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

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 221

<211> 490

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 221

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

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

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

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

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285
Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335

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

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400

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

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490
<210> 222
<211> 485
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 222
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

65 70 75 80

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

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

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

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

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
355 360 365

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 223

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 223

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr

115 120 125

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr

260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro

275 280 285

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

290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro

305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro

340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys

355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe

370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu

385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp

405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys

420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460

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

465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 224

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 224

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95
Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Lys Ala Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr
115 120 125
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
165 170 175
Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr
180 185 190
Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205

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

210 215 220

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

275 280 285

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

340 345 350

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

405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460

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

465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 225

<211> 483

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 225

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Gly Lys Ala Val Pro Asp Val Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr

145 150 155 160

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys

180 185 190

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln

195 200 205

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

210 215 220

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

225 230 235 240

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg

245 250 255

Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala

260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg

275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys

290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu

305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu

325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln

340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 226

<211> 490

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 226

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala

85 90 95

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

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

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

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

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

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

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 227
<211> 485
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 227
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30

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

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

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

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
225 230 235 240
Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Pro Pro Arg Phe Thr Phe Gly Pro Gly
245 250 255
Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
290 295 300
Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
305 310 315 320
Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
325 330 335
Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
355 360 365
Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
370 375 380
Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
385 390 395 400
Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
405 410 415

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

Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 228
<211> 486
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 228

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95
Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ile Pro Gln Thr Gly Thr Phe Asp Tyr
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
145 150 155 160
Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
165 170 175
Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
180 185 190
Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser
195 200 205
Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

210 215 220

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

225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln

245 250 255

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro

260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu

275 280 285

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

290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly

305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg

325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln

340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu

355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 229
<211> 492
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 229
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

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

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr
115 120 125
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
165 170 175

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

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

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

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp

405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 230

<211

> 488

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 230

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Ser Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

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

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

100 105 110

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

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

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

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
305 310 315 320
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
325 330 335
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
340 345 350

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
355 360 365

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
370 375 380
Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
385 390 395 400
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
405 410 415
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
420 425 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
435 440 445
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
450 455 460
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
465 470 475 480
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 231
<211> 488
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 231
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

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

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

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

Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe
245 250 255
Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
260 265 270
Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
275 280 285

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
290 295 300

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

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
370 375 380
Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
385 390 395 400
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
405 410 415
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
420 425 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
435 440 445
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
450 455 460
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
465 470 475 480
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 232
<211> 495
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 232

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

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

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

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

225 230 235 240

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Asn
245 250 255

Ser Pro Pro Lys Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
260 265 270

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
275 280 285

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
290 295 300

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
305 310 315 320

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
325 330 335

Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
340 345 350

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
355 360 365

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
370 375 380

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln
385 390 395 400

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
405 410 415

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
420 425 430

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
435 440 445

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
450 455 460

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
465 470 475 480

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490 495

<210> 233
<211> 490
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 233
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

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

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

165 170 175

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

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

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

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

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

<210> 234

<211> 1461

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 234

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
ccccaagtgc agcttcagga aagcggaccg ggcctggtca agccatccga aactctctcc 120
ctgacttgca ctgtgtctgg cggttccatc tcatcgtcgt actactactg gggctggatt 180
aggcagccgc ccggaaaggg actggagtgg atcggaagca tctactattc cggctcggcg 240
tactacaacc ctagcctcaa gtcgagagtg accatctccg tggatacctc caagaaccag 300

ttttccctgc gcctgagctc cgtgaccgcc gctgacaccg ccgtgtacta ctgtgctcgg 360
cattggcagg aatggcccga tgccttcgac atttggggcc agggcactat ggtcactgtg 420
tcatccgggg gtggaggcag cgggggagga gggtccgggg ggggaggttc agagacaacc 480
ttgacccagt cacccgcatt catgtccgcc actccgggag acaaggtcat catctcgtgc 540
aaagcgtccc aggatatcga cgatgccatg aattggtacc agcagaagcc tggcgaagcg 600
ccgctgttca ttatccaatc cgcaacctcg cccgtgcctg gaatcccacc gcggttcagc 660
ggcagcggtt tcggaaccga cttttccctg accattaaca acattgagtc cgaggacgcc 720

gcctactact tctgcctgca acacgacaac ttccctctca cgttcggcca gggaaccaag 780

ctggaaatca agaccactac cccagcaccg aggccaccca ccccggctcc taccatcgcc 840

tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat 900

acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc tacatttggg cccctctggc tggtacttgc 960

ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg 1020

ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc 1080

tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc 1140

cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat 1200

cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg 1260

ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaa gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat 1320

aagatggcag aagcctatag cgagattggt atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc 1380

cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc gccaccaagg acacctatga cgctcttcac 1440

atgcaggccc tgccgcctcg g 1461

<210> 235

<211> 1467

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 235

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtca atctgcgcga atccggcccc gccttggtca agcctaccca gaccctcact 120

ctgacctgta ctttctccgg cttctccctg cggacttccg ggatgtgcgt gtcctggatc 180

agacagcctc cgggaaaggc cctggagtgg ctcgctcgca ttgactggga tgaggacaag 240

ttctactcca cctcactcaa gaccaggctg accatcagca aagatacctc tgacaaccaa 300

gtggtgctcc gcatgaccaa catggaccca gccgacactg ccacttacta ctgcgcgagg 360

agcggagcgg gcggaacctc cgccaccgcc ttcgatattt ggggcccggg taccatggtc 420

accgtgtcaa gcggaggagg ggggtccggg ggcggcggtt ccgggggagg cggatcggac 480

attcagatga ctcagtcacc atcgtccctg agcgctagcg tgggcgacag agtgacaatc 540

acttgccggg catcccagga catctataac aaccttgcgt ggttccagct gaagcctggt 600

tccgcaccgc ggtcacttat gtacgccgcc aacaagagcc agtcgggagt gccgtcccgg 660

ttttccggtt cggcctcggg aactgacttc accctgacga tctccagcct gcaacccgag 720

gatttcgcca cctactactg ccagcactac taccgctttc cctactcgtt cggacaggga 780

accaagctgg aaatcaagac cactacccca gcaccgaggc cacccacccc ggctcctacc 840

atcgcctccc agcctctgtc cctgcgtccg gaggcatgta gacccgcagc tggtggggcc 900

gtgcataccc ggggtcttga cttcgcctgc gatatctaca tttgggcccc tctggctggt 960

acttgcgggg tcctgctgct ttcactcgtg atcactcttt actgtaagcg cggtcggaag 1020

aagctgctgt acatctttaa gcaacccttc atgaggcctg tgcagactac tcaagaggag 1080

gacggctgtt catgccggtt cccagaggag gaggaaggcg gctgcgaact gcgcgtgaaa 1140

ttcagccgca gcgcagatgc tccagcctac aagcaggggc agaaccagct ctacaacgaa 1200

ctcaatcttg gtcggagaga ggagtacgac gtgctggaca agcggagagg acgggaccca 1260

gaaatgggcg ggaagccgcg cagaaagaat ccccaagagg gcctgtacaa cgagctccaa 1320

aaggataaga tggcagaagc ctatagcgag attggtatga aaggggaacg cagaagaggc 1380

aaaggccacg acggactgta ccagggactc agcaccgcca ccaaggacac ctatgacgct 1440

cttcacatgc aggccctgcc gcctcgg 1467

<210> 236

<211> 1470

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 236

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agcttgtcga atccgggggg ggactggtca agccgggcgg atcactgaga 120

ctgtcctgcg ccgcgagcgg cttcacgttc tcctcctact ccatgaactg ggtccgccaa 180

gcccccggga agggactgga atgggtgtcc tctatctcct cgtcgtcgtc ctacatctac 240

tacgccgact ccgtgaaggg aagattcacc atttcccgcg acaacgcaaa gaactcactg 300

tacttgcaaa tgaactcact ccgggccgaa gatactgctg tgtactattg cgccaagact 360

attgccgccg tctacgcttt cgacatctgg ggccagggaa ccaccgtgac tgtgtcgtcc 420

ggtggtggtg gctcgggcgg aggaggaagc ggcggcgggg ggtccgagat tgtgctgacc 480

cagtcgccac tgagcctccc tgtgaccccc gaggaacccg ccagcatcag ctgccggtcc 540

agccagtccc tgctccactc caacggatac aattacctcg attggtacct tcagaagcct 600

ggacaaagcc cgcagctgct catctacttg ggatcaaacc gcgcgtcagg agtgcctgac 660

cggttctccg gctcgggcag cggtaccgat ttcaccctga aaatctccag ggtggaggca 720

gaggacgtgg gagtgtatta ctgtatgcag gcgctgcaga ctccgtacac atttgggcag 780

ggcaccaagc tggagatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 237

<211> 1452

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 237

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtcc agctcgtgga gtccggcgga ggccttgtga agcctggagg ttcgctgaga 120

ctgtcctgcg ccgcctccgg cttcaccttc tccgactact acatgtcctg gatcagacag 180

gccccgggaa agggcctgga atgggtgtcc tacatctcgt catcgggcag cactatctac 240

tacgcggact cagtgaaggg gcggttcacc atttcccggg ataacgcgaa gaactcgctg 300

tatctgcaaa tgaactcact gagggccgag gacaccgccg tgtactactg cgcccgcgat 360

ctccgcgggg catttgacat ctggggacag ggaaccatgg tcacagtgtc cagcggaggg 420

ggaggatcgg gtggcggagg ttccgggggt ggaggctcct cctacgtgct gactcagagc 480

ccaagcgtca gcgctgcgcc cggttacacg gcaaccatct cctgtggcgg aaacaacatt 540

gggaccaagt ctgtgcactg gtatcagcag aagccgggcc aagctcccct gttggtgatc 600

cgcgatgact ccgtgcggcc tagcaaaatt ccgggacggt tctccggctc caacagcggc 660

aatatggcca ctctcaccat ctcgggagtg caggccggag atgaagccga cttctactgc 720

caagtctggg actcagactc cgagcatgtg gtgttcgggg gcggaaccaa gctgactgtg 780

ctcaccacta ccccagcacc gaggccaccc accccggctc ctaccatcgc ctcccagcct 840

ctgtccctgc gtccggaggc atgtagaccc gcagctggtg gggccgtgca tacccggggt 900

cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg gcccctctgg ctggtacttg cggggtcctg 960

ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc 1020

tttaagcaac ccttcatgag gcctgtgcag actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc 1080

cggttcccag aggaggagga aggcggctgc gaactgcgcg tgaaattcag ccgcagcgca 1140

gatgctccag cctacaagca ggggcagaac cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg 1200

agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg agaggacggg acccagaaat gggcgggaag 1260

ccgcgcagaa agaatcccca agagggcctg tacaacgagc tccaaaagga taagatggca 1320

gaagcctata gcgagattgg tatgaaaggg gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga 1380

ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag gacacctatg acgctcttca catgcaggcc 1440

ctgccgcctc gg 1452

<210> 238

<211> 1455

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 238

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctggtgca gagcggggcc gaagtcaaga agccgggagc ctccgtgaaa 120

gtgtcctgca agccttcggg atacaccgtg acctcccact acattcattg ggtccgccgc 180

gcccccggcc aaggactcga gtggatgggc atgatcaacc ctagcggcgg agtgaccgcg 240

tacagccaga cgctgcaggg acgcgtgact atgacctcgg atacctcctc ctccaccgtc 300

tatatggaac tgtccagcct gcggtccgag gataccgcca tgtactactg cgcccgggaa 360

ggatcaggct ccgggtggta tttcgacttc tggggaagag gcaccctcgt gactgtgtca 420

tctgggggag ggggttccgg tggtggcgga tcgggaggag gcggttcatc ctacgtgctg 480

acccagccac cctccgtgtc cgtgagcccc ggccagactg catcgattac atgtagcggc 540

gacggcctct ccaagaaata cgtgtcgtgg taccagcaga aggccggaca gagcccggtg 600

gtgctgatct caagagataa ggagcggcct agcggaatcc cggacaggtt ctcgggttcc 660

aactccgcgg acactgctac tctgaccatc tcggggaccc aggctatgga cgaagccgat 720

tactactgcc aagcctggga cgacactact gtcgtgtttg gaggggcac caagttgacc 780

gtccttacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 239

<211> 1467

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 239

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agcttcagga gagcggcccg ggactcgtga agccgtccca gaccctgtcc 120

ctgacttgca ccgtgtcggg aggaagcatc tcgagcggag gctactattg gtcgtggatt 180

cggcagcacc ctggaaaggg cctggaatgg atcggctaca tctactactc cggctcgacc 240

tactacaacc catcgctgaa gtccagagtg acaatctcag tggacacgtc caagaatcag 300

ttcagcctga agctctcttc cgtgactgcg gccgacaccg ccgtgtacta ctgcgcacgc 360

gctggaattg ccgcccggct gaggggtgcc ttcgacattt ggggacaggg caccatggtc 420

accgtgtcct ccggcggcgg aggttccggg ggtggaggct caggaggagg ggggtccgac 480

atcgtcatga ctcagtcgcc ctcaagcgtc agcgcgtccg tcggggacag agtgatcatc 540

acctgtcggg cgtcccaggg aattcgcaac tggctggcct ggtatcagca gaagcccgga 600

aaggccccca acctgttgat ctacgccgcc tcaaacctcc aatccggggt gccgagccgc 660

ttcagcggct ccggttcggg tgccgatttc actctgacca tctcctccct gcaacctgaa 720

gatgtggcta cctactactg ccaaaagtac aactccgcac cttttacttt cggaccgggg 780

accaaagtgg acattaagac cactacccca gcaccgaggc cacccacccc ggctcctacc 840

atcgcctccc agcctctgtc cctgcgtccg gaggcatgta gacccgcagc tggtggggcc 900

gtgcataccc ggggtcttga cttcgcctgc gatatctaca tttgggcccc tctggctggt 960

acttgcgggg tcctgctgct ttcactcgtg atcactcttt actgtaagcg cggtcggaag 1020

aagctgctgt acatctttaa gcaacccttc atgaggcctg tgcagactac tcaagaggag 1080

gacggctgtt catgccggtt cccagaggag gaggaaggcg gctgcgaact gcgcgtgaaa 1140

ttcagccgca gcgcagatgc tccagcctac aagcaggggc agaaccagct ctacaacgaa 1200

ctcaatcttg gtcggagaga ggagtacgac gtgctggaca agcggagagg acgggaccca 1260

gaaatgggcg ggaagccgcg cagaaagaat ccccaagagg gcctgtacaa cgagctccaa 1320

aaggataaga tggcagaagc ctatagcgag attggtatga aaggggaacg cagaagaggc 1380

aaaggccacg acggactgta ccagggactc agcaccgcca ccaaggacac ctatgacgct 1440

cttcacatgc aggccctgcc gcctcgg 1467

<210> 240

<211> 1491

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 240

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctggtcca gtcgggcgcc gaggtcaaga agcccgggag ctctgtgaaa 120

gtgtcctgca aggcctccgg gggcaccttt agctcctacg ccatctcctg ggtccgccaa 180

gcaccgggtc aaggcctgga gtggatgggg ggaattatcc ctatcttcgg cactgccaac 240

tacgcccaga agttccaggg acgcgtgacc attaccgcgg acgaatccac ctccaccgct 300
tatatggagc tgtccagctt gcgctcggaa gataccgccg tgtactactg cgcccggagg 360
ggtggatacc agctgctgag atgggacgtg ggcctcctgc ggtcggcgtt cgacatctgg 420
ggccagggca ctatggtcac tgtgtccagc ggaggaggcg gatcgggagg cggcggatca 480
gggggaggcg gttccagcta cgtgcttact caaccccctt cggtgtccgt ggccccggga 540
cagaccgcca gaatcacttg cggaggaaac aacattgggt ccaagagcgt gcattggtac 600
cagcagaagc caggacaggc ccctgtgctg gtgctctacg ggaagaacaa tcggcccagc 660

ggagtgccgg acaggttctc gggttcacgc tccggtacaa ccgcttcact gactatcacc 720
ggggcccagg cagaggatga agcggactac tactgttcct cccgggattc atccggcgac 780
cacctccggg tgttcggaac cggaacgaag gtcaccgtgc tgaccactac cccagcaccg 840
aggccaccca ccccggctcc taccatcgcc tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca 900
tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc 960
tacatttggg cccctctggc tggtacttgc ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact 1020
ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg 1080

cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa 1140
ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag 1200
gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg 1260
gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaa 1320
gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat aagatggcag aagcctatag cgagattggt 1380
atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc 1440
gccaccaagg acacctatga cgctcttcac atgcaggccc tgccgcctcg g 1491

<210> 241
<211> 1476
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 241
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctccaaca gtcaggaccg gggctcgtga agccatccca gaccctgtcc 120

ctgacttgtg ccatctcggg agatagcgtg tcatcgaact ccgccgcctg gaactggatt 180

cggcagagcc cgtcccgcgg actggagtgg cttggaagga cctactaccg gtccaagtgg 240

tactctttct acgcgatctc gctgaagtcc cgcattatca ttaaccctga tacctccaag 300

aatcagttct ccctccaact gaaatccgtc acccccgagg acacagcagt gtattactgc 360

gcacggagca gccccgaagg actgttcctg tattggtttg acccctgggg ccaggggact 420

cttgtgaccg tgtcgagcgg cggagatggg tccggtggcg gtggttcggg gggcggcgga 480

tcatcatccg aactgaccca ggacccggct gtgtccgtgg cgctgggaca aaccatccgc 540

attacgtgcc agggagactc cctgggcaac tactacgcca cttggtacca gcagaagccg 600

ggccaagccc ctgtgttggt catctacggg accaacaaca gaccttccgg catccccgac 660

cggttcagcg cttcgtcctc cggcaacact gccagcctga ccatcactgg agcgcaggcc 720

gaagatgagg ccgactacta ctgcaacagc agagactcct cgggtcatca cctcttgttc 780

ggaactggaa ccaaggtcac cgtgctgacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 242

<211> 1470

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 242

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctcgtgga gtcaggaggc ggcctggtcc agccgggagg gtcccttaga 120

ctgtcatgcg ccgcaagcgg attcactttc tcctcctatg ccatgagctg ggtccgccaa 180

gcccccggaa agggactgga atgggtgtcc gccatctcgg ggtctggagg ctcaacttac 240

tacgctgact ccgtgaaggg acggttcacc attagccgcg acaactccaa gaacaccctc 300

tacctccaaa tgaactccct gcgggccgag gataccgccg tctactactg cgccaaagtg 360

gaaggttcag gatcgctgga ctactgggga cagggtactc tcgtgaccgt gtcatcgggc 420

ggaggaggtt ccggcggtgg cggctccggc ggcggagggt cggagatcgt gatgacccag 480

agccctggta ctctgagcct ttcgccggga gaaagggcca ccctgtcctg ccgcgcttcc 540

caatccgtgt cctccgcgta cttggcgtgg taccagcaga agccgggaca gccccctcgg 600

ctgctgatca gcggggccag cacccgggca accggaatcc cagacagatt cgggggttcc 660

ggcagcggca cagatttcac cctgactatt tcgaggttgg agcccgagga ctttgcggtg 720

tattactgtc agcactacgg gtcgtccttt aatggctcca gcctgttcac gttcggacag 780

gggacccgcc tggaaatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 243

<211> 1455

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 243

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aactggtgga aaccggtggc ggcctggtgc agcctggagg atcattgagg 120

ctgtcatgcg cggccagcgg tattaccttc tcccggtacc ccatgtcctg ggtcagacag 180

gccccgggga aagggcttga atgggtgtcc gggatctcgg actccggtgt cagcacttac 240

tacgccgact ccgccaaggg acgcttcacc atttcccggg acaactcgaa gaacaccctg 300

ttcctccaaa tgagctccct ccgggacgag gatactgcag tgtactactg cgtgacccgc 360

gccgggtccg aggcgtctga catttgggga cagggcacta tggtcaccgt gtcgtccggc 420

ggaggggggct cgggaggcgg tggcagcgga ggaggagggt ccgagatcgt gctgacccaa 480

tccccggcca ccctctcgct gagccctgga gaaagggcaa ccttgtcctg tcgcgcgagc 540

cagtccgtga gcaactccct ggcctggtac cagcagaagc ccggacaggc tccgagactt 600

ctgatctacg acgcttcgag ccgggccact ggaatccccg accgcttttc ggggtccggc 660

tcaggaaccg atttcaccct gacaatctca cggctggagc cagaggattt cgccatctat 720

tactgccagc agttcggtac ttcctccggc ctgactttcg gaggcggcac gaagctcgaa 780

atcaagacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 244

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 244

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctcgtgga atcgggtggc ggactggtgc agccgggggg ctcacttaga 120

ctgtcctgcg cggccagcgg attcactttc tcctcctacg ccatgtcctg ggtcagacag 180

gcccctggaa agggcctgga atgggtgtcc gcaatcagcg gcagcggcgg ctcgacctat 240

tacgcggatt cagtgaaggg cagattcacc atttcccggg acaacgccaa gaactccttg 300

taccttcaaa tgaactccct ccgcgcggaa gataccgcaa tctactactg cgctcgggcc 360

acttacaaga gggaactgcg ctactactac gggatggacg tctggggcca gggaaccatg 420

gtcaccgtgt ccagcggagg aggaggatcg ggaggaggcg gtagcggggg tggagggtcg 480

gagatcgtga tgacccagtc ccccggcact gtgtcgctgt cccccggcga acgggccacc 540

ctgtcatgtc gggccagcca gtcagtgtcg tcaagcttcc tcgcctggta ccagcagaaa 600

ccgggacaag ctccccgcct gctgatctac ggagccagca gccgggccac cggtattcct 660

gaccggttct ccggttcggg gtccgggacc gactttactc tgactatctc tcgcctcgag 720

ccagaggact ccgccgtgta ttactgccag cagtaccact cctccccgtc ctggacgttc 780

ggacagggca caaggctgga gattaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 245

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 245

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaggtgc agcttgtgga aaccggtggc ggactggtgc agcccggagg aagcctcagg 120

ctgtcctgcg ccgcgtccgg cttcaccttc tcctcgtacg ccatgtcctg ggtccgccag 180

gcccccggaa agggcctgga atgggtgtcc gccatctctg gaagcggagg ttccacgtac 240

tacgcggaca gcgtcaaggg aaggttcaca atctcccgcg ataattcgaa gaacactctg 300

taccttcaaa tgaacaccct gaaggccgag gacactgctg tgtactactg cgcacgggcc 360

acctacaaga gagagctccg gtactactac ggaatggacg tctggggcca gggaactact 420

gtgaccgtgt cctcgggagg gggtggctcc gggggggggcg gctccggcgg aggcggttcc 480

gagattgtgc tgacccagtc accttcaact ctgtcgctgt ccccgggaga gagcgctact 540

ctgagctgcc gggccagcca gtccgtgtcc accaccttcc tcgcctggta tcagcagaag 600

ccggggcagg caccacggct cttgatctac gggtcaagca acagagcgac cggaattcct 660

gaccgcttct cggggagcgg ttcaggcacc gacttcaccc tgactatccg gcgcctggaa 720

cccgaagatt tcgccgtgta ttactgtcaa cagtaccact cctcgccgtc ctggaccttt 780

ggccaaggaa ccaaagtgga aatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 246

<211> 1449

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 246

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctcgtgga aactggaggt ggactcgtgc agcctggacg gtcgctgcgg 120

ctgagctgcg ctgcatccgg cttcaccttc gacgattatg ccatgcactg ggtcagacag 180

gcgccaggga agggacttga gtgggtgtcc ggtatcagct ggaatagcgg ctcaatcgga 240

tacgcggact ccgtgaaggg aaggttcacc atttcccgcg acaacgccaa gaactccctg 300

tacttgcaaa tgaacagcct ccgggatgag gacactgccg tgtactactg cgcccgcgtc 360

ggaaaagctg tgcccgacgt ctggggccag ggaaccactg tgaccgtgtc cagcggcggg 420

ggtggatcgg gcggtggagg gtccggtgga gggggctcag atattgtgat gacccagacc 480

ccctcgtccc tgtccgcctc ggtcggcgac cgcgtgacta tcacatgtag agcctcgcag 540

agcatctcca gctacctgaa ctggtatcag cagaagccgg ggaaggcccc gaagctcctg 600

atctacgcgg catcatcact gcaatcggga gtgccgagcc ggttttccgg gtccggctcc 660

ggcaccgact tcacgctgac catttcttcc ctgcaacccg aggacttcgc cacttactac 720

tgccagcagt cctactccac cccttactcc ttcggccaag gaaccaggct ggaaatcaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 247

<211> 1470

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 247

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctcgtgga gagcgggggа ggattggtgc agcccggaag gtccctgcgg 120

ctctcctgca ctgcgtctgg cttcaccttc gacgactacg cgatgcactg ggtcagacag 180

cgcccgggaa agggcctgga atgggtcgcc tcaatcaact ggaagggaaa ctccctggcc 240

tatggcgaca gcgtgaaggg ccgcttcgcc atttcgcgcg acaacgccaa gaacaccgtg 300

tttctgcaaa tgaattccct gcggaccgag gataccgctg tgtactactg cgccagccac 360

cagggcgtgg catactataa ctacgccatg gacgtgtggg gaagagggac gctcgtcacc 420

gtgtcctccg ggggcggtgg atcgggtgga ggaggaagcg gtggcggggg cagcgaaatc 480

gtgctgactc agagcccggg aactctttca ctgtccccgg gagaacgggc cactctctcg 540

tgccgggcca cccagtccat cggctcctcc ttccttgcct ggtaccagca gaggccagga 600

caggcgcccc gcctgctgat ctacggtgct tcccaacgcg ccactggcat tcctgaccgg 660

ttcagcggca gagggtcggg aaccgatttc acactgacca tttcccgggt ggagcccgaa 720

gattcggcag tctactactg tcagcattac gagtcctccc cttcatggac cttcggtcaa 780

gggaccaaag tggagatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 248

<211> 1455

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 248

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaggtgc agttggtcga aagcgggggc gggcttgtgc agcctggcgg atcactgcgg 120

ctgtcctgcg cggcatcagg cttcacgttt tcttcctacg ccatgtcctg ggtgcgccag 180

gcccctggaa agggactgga atgggtgtcc gcgatttcgg ggtccggcgg gagcacctac 240

tacgccgatt ccgtgaaggg ccgcttcact atctcgcggg acaactccaa gaacaccctc 300

tacctccaaa tgaatagcct gcgggccgag gataccgccg tctactattg cgctaaggtc 360

gtgcgcgacg gaatggacgt gtggggacag ggtaccaccg tgacagtgtc ctcgggggga 420

ggcggtagcg gcggaggagg aagcggtggt ggaggttccg agattgtgct gactcaatca 480

cccgcgaccc tgagcctgtc ccccggcgaa agggccactc tgtcctgtcg ggccagccaa 540

tcagtctcct cctcgtacct ggcctggtac cagcagaagc caggacaggc tccgagactc 600

cttatctatg gcgcatcctc ccgcgccacc ggaatcccgg ataggttctc gggaaacgga 660

tcggggaccg acttcactct caccatctcc cggctggaac cggaggactt cgccgtgtac 720

tactgccagc agtacggcag cccgcctaga ttcactttcg gccccggcac caaagtggac 780

atcaagacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 249

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 249

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctgctgga gtccggcggt ggattggtgc aaccgggggg atcgctcaga 120

ctgtcctgtg cggcgtcagg cttcaccttc tcgagctacg ccatgtcatg ggtcagacag 180

gcccctggaa agggtctgga atgggtgtcc gccatttccg ggagcggggg atctacatac 240

tacgccgata gcgtgaaggg ccgcttcacc atttcccggg acaactccaa gaacactctc 300

tatctgcaaa tgaactccct ccgcgctgag gacactgccg tgtactactg cgccaaaatc 360

cctcagaccg gcaccttcga ctactgggga caggggactc tggtcaccgt cagcagcggt 420

ggcggaggtt cgggggggagg aggaagcggc ggcggagggt ccgagattgt gctgacccag 480

tcacccggca ctttgtccct gtcgcctgga gaaagggcca ccctttcctg ccgggcatcc 540

caatccgtgt cctcctcgta cctggcctgg taccagcaga ggcccggaca ggccccacgg 600

cttctgatct acggagcaag cagccgcgcg accggtatcc cggaccggtt ttcgggctcg 660

ggctcaggaa ctgacttcac cctcaccatc tcccgcctgg aacccgaaga tttcgctgtg 720

tattactgcc agcactacgg cagctccccg tcctggacgt tcggccaggg aactcggctg 780

gagatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 250

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 250

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aactggtgga aaccggtgga ggactcgtgc agcctggcgg cagcctccgg 120

ctgagctgcg ccgcttcggg attcaccttt tcctcctacg cgatgtcttg ggtcagacag 180

gcccccggaa aggggctgga atgggtgtca gccatctccg gctccggcgg atcaacgtac 240

tacgccgact ccgtgaaagg ccggttcacc atgtcgcgcg agaatgacaa gaactccgtg 300

ttcctgcaaa tgaactccct gagggtggag gacaccggag tgtactattg tgcgcgcgcc 360

aactacaaga gagagctgcg gtactactac ggaatggacg tctggggaca gggaactatg 420

gtgaccgtgt catccggtgg agggggaagc ggcggtggag gcagcggggg cgggggttca 480

gaaattgtca tgacccagtc cccgggaact ctttccctct cccccgggga atccgcgact 540

ttgtcctgcc gggccagcca gcgcgtggcc tcgaactacc tcgcatggta ccagcataag 600

ccaggccaag ccccttccct gctgatttcc ggggctagca gccgcgccac tggcgtgccg 660

gataggttct cgggaagcgg ctcgggtacc gatttcaccc tggcaatctc gcggctggaa 720

ccggaggatt cggccgtgta ctactgccag cactatgact catccccctc ctggacattc 780

ggacagggca ccaaggtcga gatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 251

<211> 1464

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 251

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctgctcga aaccggtgga gggctggtgc agccaggggg ctccctgagg 120

ctttcatgcg ccgctagcgg attctccttc tcctcttacg ccatgtcgtg ggtccgccaa 180

gcccctggaa aaggcctgga atgggtgtcc gcgatttccg ggagcggagg ttcgacctat 240

tacgccgact ccgtgaaggg ccgctttacc atctcccggg ataactccaa gaacactctg 300

tacctccaaa tgaactcgct gagagccgag gacaccgccg tgtattactg cgcgaaggcg 360

ctggtcggcg cgactggggc attcgacatc tggggacagg gaactcttgt gaccgtgtcg 420

agcggaggcg gcggctccgg cggaggaggg agcgggggcg gtggttccga aatcgtgttg 480

actcagtccc cgggaaccct gagcttgtca cccggggagc gggccactct ctcctgtcgc 540

gcctcccaat cgctctcatc caatttcctg gcctggtacc agcagaagcc cggacaggcc 600

ccgggcctgc tcatctacgg cgcttcaaac tgggcaacgg gaacccctga tcggttcagc 660

ggaagcggat cgggtactga ctttaccctg accatcacca gactggaacc ggaggacttc 720

gccgtgtact actgccagta ctacggcacc tcccccatgt acacattcgg acagggtacc 780

aaggtcgaga ttaagaccac taccccagca ccgaggccac ccaccccggc tcctaccatc 840

gcctcccagc ctctgtccct gcgtccggag gcatgtagac ccgcagctgg tggggccgtg 900

catacccggg gtcttgactt cgcctgcgat atctacattt gggcccctct ggctggtact 960

tgcggggtcc tgctgctttc actcgtgatc actctttact gtaagcgcgg tcggaagaag 1020

ctgctgtaca tctttaagca acccttcatg aggcctgtgc agactactca agaggaggac 1080

ggctgttcat gccggttccc agaggaggag gaaggcggct gcgaactgcg cgtgaaattc 1140

agccgcagcg cagatgctcc agcctacaag caggggcaga accagctcta caacgaactc 1200

aatcttggtc ggagagagga gtacgacgtg ctggacaagc ggagaggacg ggacccagaa 1260

atgggcggga agccgcgcag aaagaatccc caagagggcc tgtacaacga gctccaaaag 1320

gataagatgg cagaagccta tagcgagatt ggtatgaaag gggaacgcag aagaggcaaa 1380

ggccacgacg gactgtacca gggactcagc accgccacca aggacaccta tgacgctctt 1440

cacatgcagg ccctgccgcc tcgg 1464

<210> 252

<211> 1464

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 252

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctgcttga gagcggtgga ggtctggtgc agcccggggg atcactgcgc 120

ctgtcctgtg ccgcgtccgg tttcactttc tcctcgtacg ccatgtcgtg ggtcagacag 180

gcaccgggaa agggactgga atgggtgtca gccatttcgg gttcgggggg cagcacctac 240

tacgctgact ccgtgaaggg ccggttcacc atttcccgcg acaactccaa gaacaccttg 300

tacctccaaa tgaactccct gcgggccgaa gataccgccg tgtattactg cgtgctgtgg 360

ttcggagagg gattcgaccc gtggggacaa ggaacactcg tgactgtgtc atccggcgga 420

ggcggcagcg gtggcggcgg ttccggcggc ggcggatctg acatcgtgtt gacccagtcc 480

cctctgagcc tgccggtcac tcctggcgaa ccagccagca tctcctgccg gtcgagccag 540

tccctcctgc actccaatgg gtacaactac ctcgattggt atctgcaaaa gccgggccag 600

agcccccagc tgctgatcta ccttgggtca aaccgcgctt ccggggtgcc tgatagattc 660

tccgggtccg ggagcggaac cgactttacc ctgaaaatct cgagggtgga ggccgaggac 720

gtcggagtgt actactgcat gcaggcgctc cagactcccc tgaccttcgg aggaggaacg 780

aaggtcgaca tcaagaccac taccccagca ccgaggccac ccaccccggc tcctaccatc 840

gcctcccagc ctctgtccct gcgtccggag gcatgtagac ccgcagctgg tggggccgtg 900

catacccggg gtcttgactt cgcctgcgat atctacattt gggcccctct ggctggtact 960

tgcggggtcc tgctgctttc actcgtgatc actctttact gtaagcgcgg tcggaagaag 1020

ctgctgtaca tctttaagca acccttcatg aggcctgtgc agactactca agaggaggac 1080

ggctgttcat gccggttccc agaggaggag gaaggcggct gcgaactgcg cgtgaaattc 1140

agccgcagcg cagatgctcc agcctacaag caggggcaga accagctcta caacgaactc 1200

aatcttggtc ggagagagga gtacgacgtg ctggacaagc ggagaggacg ggacccagaa 1260

atgggcggga agccgcgcag aaagaatccc caagagggcc tgtacaacga gctccaaaag 1320

gataagatgg cagaagccta tagcgagatt ggtatgaaag gggaacgcag aagaggcaaa 1380

ggccacgacg gactgtacca gggactcagc accgccacca aggacaccta tgacgctctt 1440

cacatgcagg ccctgccgcc tcgg 1464

<210> 253

<211> 1485

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 253

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctcgtgga gtcaggcgga ggactggtgc agcccggggg ctccctgaga 120

ctttcctgcg cggcatcggg ttttaccttc tcctcctatg ctatgtcctg ggtgcgccag 180

gccccgggaa agggactgga atgggtgtcc gcaatcagcg gtagcggggg ctcaacatac 240

tacgccgact ccgtcaaggg tcgcttcact atttcccggg acaactccaa gaataccctg 300

tacctccaaa tgaacagcct cagggccgag gatactgccg tgtactactg cgccaaagtc 360

ggatacgata gctccggtta ctaccgggac tactacggaa tggacgtgtg gggacagggc 420

accaccgtga ccgtgtcaag cggcggaggc ggttcaggag ggggaggctc cggcggtgga 480

gggtccgaaa tcgtcctgac tcagtcgcct ggcactctgt cgttgtcccc gggggagcgc 540

gctaccctgt cgtgtcgggc gtcgcagtcc gtgtcgagct cctacctcgc gtggtaccag 600

cagaagcccg gacaggcccc tagacttctg atctacggca cttcttcacg cgccaccggg 660

atcagcgaca ggttcagcgg ctccggctcc gggaccgact tcaccctgac cattagccgg 720

ctggagcctg aagatttcgc cgtgtattac tgccaacact acggaaactc gccgccaaag 780

ttcacgttcg gacccggaac caagctggaa atcaagacca ctaccccagc accgaggcca 840

cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga 900

cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt 960

tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac 1020

tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg 1080

cagactactc aagaggagga cggctgttca tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc 1140

tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag 1200

aaccagctct acaacgaact caatcttggt cggagagagg agtacgacgt gctggacaag 1260

cggagaggac gggacccaga aatgggcggg aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc 1320

ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa 1380

ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac ggactgtacc agggactcag caccgccacc 1440

aaggacacct atgacgctct tcacatgcag gccctgccgc ctcgg 1485

<210> 254

<211> 1470

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 254

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtcc aactggtgga gtccgggggg gggctcgtgc agcccggagg cagccttcgg 120

ctgtcgtgcg ccgcctccgg gttcacgttc tcatcctacg cgatgtcgtg ggtcagacag 180

gcaccaggaa agggactgga atgggtgtcc gccattagcg gctccggcgg tagcacctac 240

tatgccgact cagtgaaggg aaggttcact atctcccgcg acaacagcaa gaacaccctg 300

tacctccaaa tgaactctct gcgggccgag gataccgcgg tgtactattg cgccaagatg 360

ggttggtcca gcggatactt gggagccttc gacatttggg gacagggcac tactgtgacc 420

gtgtcctccg ggggtggcgg atcgggaggc ggcggctcgg gtggaggggg ttccgaaatc 480

gtgttgaccc agtcaccggg aaccctctcg ctgtccccgg gagaacgggc tacactgtca 540

tgtagagcgt cccagtccgt ggcttcctcg ttcctggcct ggtaccagca gaagccggga 600

caggcacccc gcctgctcat ctacggagcc agcggccggg cgaccggcat ccctgaccgc 660

ttctccggtt ccggctcggg caccgacttt actctgacca ttagcaggct tgagcccgag 720

gattttgccg tgtactactg ccaacactac ggggggagcc ctcgcctgac cttcggaggc 780

ggaactaagg tcgatatcaa aaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 255

<400> 255

000

<210> 256

<400> 256

000

<210> 257

<400> 257

000

<210> 258

<400> 258

000

<210> 259

<400> 259

000

<210> 260

<400> 260

000

<210> 261

<400> 261

000

<210> 262

<400> 262

000

<210> 263

<400> 263

000

<210> 264

<400> 264

000

<210> 265

<400> 265

000

<210> 266

<400> 266

000

<210> 267

<400> 267

000

<210> 268

<400> 268

000

<210> 269

<400> 269

000

<210> 270

<400> 270

000

<210> 271

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 271

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asp Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

Ala Ser Phe Asp Tyr Ala His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

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

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

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

325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

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

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 272

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 272

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ala Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn Ser Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 273
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 273
Ser Asp Tyr Ala Trp Asn
1 5

<210> 274
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 274
Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 275
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 275
Phe Asp Tyr Ala His Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 276

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 276

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser Ile His

1 5 10

<210> 277

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 277

Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser

1 5

<210> 278

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 278

Gln Gln Ile Asn Ser Trp Pro Thr Thr

1 5

<210> 279

<211> 143

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 279

Gly Ala Pro Ala Gly Pro Leu Ile Val Pro Tyr Asn Leu Pro Leu Pro
1 5 10 15

Gly Gly Val Val Pro Arg Met Leu Ile Thr Ile Leu Gly Thr Val Lys
20 25 30

Pro Asn Ala Asn Arg Ile Ala Leu Asp Phe Gln Arg Gly Asn Asp Val
35 40 45

Ala Phe His Phe Asn Pro Arg Phe Asn Glu Asn Asn Arg Arg Val Ile
50 55 60

Val Cys Asn Thr Lys Leu Asp Asn Asn Trp Gly Arg Glu Glu Arg Gln
65 70 75 80

Ser Val Phe Pro Phe Glu Ser Gly Lys Pro Phe Lys Ile Gln Val Leu
85 90 95

Val Glu Pro Asp His Phe Lys Val Ala Val Asn Asp Ala His Leu Leu
100 105 110

Gln Tyr Asn His Arg Val Lys Lys Leu Asn Glu Ile Ser Lys Leu Gly
115 120 125

Ile Ser Gly Asp Ile Asp Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Thr Met Ile
130 135 140

<210> 280

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 280

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Val Ile Pro Ile Val Asp Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Arg Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Thr Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Thr Leu Gly Leu Val Leu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

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

210 215 220

Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

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

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

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 281
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 281

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 282
<211> 137
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 282

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

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Val Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Asp Asn Gln Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Arg Thr Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 283

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 283

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

1 5 10 15

Ser Arg Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser

85 90 95

Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Ser

100 105 110

Leu Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

115 120 125

<210> 284

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 284

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Leu Trp Glu Val Arg Ala Leu Pro Ser Val Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 285

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 285

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Ser

35 40 45

Glu Asp Ile Ile Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Ile Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Arg Asp Ser Asp Gln

85 90 95

Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105

<210> 286

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 286

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 287

<400> 287

000

<210> 288

<400> 288

000

<210> 289

<400> 289

000

<210> 290

<400> 290

000

<210> 291

<400> 291

000

<210>

292

<400> 292

000

<210> 293

<400> 293

000

<210> 294

<400> 294

000

<210> 295

<400> 295

000

<210> 296

<400> 296

000

<210> 297

<400> 297

000

<210> 298

<400> 298

000

<210> 299

<400> 299

000

<210> 300

<400> 300

000

<210> 301

<400> 301

000

<210> 302

<400> 302

000

<210> 303

<400> 303

000

<210> 304

<400> 304

000

<210> 305

<400> 305

000

<210> 306

<400> 306

000

<210> 307

<400> 307

000

<210> 308

<400> 308

000

<210> 309

<400> 309

000

<210> 310

<400> 310

000

<210> 311

<400> 311

000

<210> 312

<400> 312

000

<210> 313

<400> 313

000

<210> 314

<400> 314

000

<210> 315

<400> 315

000

<210> 316

<400> 316

000

<210> 317

<400> 317

000

<210> 318

<400> 318

000

<210> 319

<400> 319

000

<210> 320

<400> 320

000

<210> 321

<400> 321

000

<210> 322

<400> 322

000

<210> 323

<400> 323

000

<210> 324

<400> 324

000

<210> 325

<400> 325

000

<210> 326

<400

> 326

000

<210> 327

<400> 327

000

<210> 328

<400> 328

000

<210> 329

<400> 329

000

<210> 330

<400> 330

000

<210> 331

<400> 331

000

<210> 332

<400> 332

000

<210> 333

<400> 333

000

<210> 334

<400> 334

000

<210> 335

<400> 335

000

<210> 336

<400> 336

000

<210> 337

<400> 337

000

<210> 338

<400> 338

000

<210> 339

<400> 339

000

<210> 340

<400> 340

000

<210> 341

<400> 341

000

<210> 342

<400> 342

000

<210> 343

<400> 343

000

<210> 344

<400> 344

000

<210> 345

<400> 345

000

<210> 346

<400> 346

000

<210> 347

<400> 347

000

<210> 348

<400> 348

000

<210> 349

<400> 349

000

<210> 350

<400> 350

000

<210> 351

<400> 351

000

<210> 352

<400> 352

000

<210> 353

<400> 353

000

<210> 354

<400> 354

000

<210> 355

<400> 355

000

<210> 356

<400> 356

000

<210> 357

<400> 357

000

<210> 358

<400> 358

000

<210> 359

<400> 359

000

<210> 360

<400> 360

000

<210> 361

<400> 361

000

<210> 362

<400> 362

000

<210> 363

<400> 363

000

<210> 364

<400> 364

000

<210> 365

<400> 365

000

<210> 366

<400> 366

000

<210> 367

<400> 367

000

<210> 368

<400> 368

000

<210> 369

<400> 369

000

<210> 370

<400> 370

000

<210> 371

<400> 371

000

<210> 372

<400> 372

000

<210> 373

<400> 373

000

<210> 374

<400> 374

000

<210> 375

<400> 375

000

<210> 376

<400> 376

000

<210> 377

<400> 377

000

<210

> 378

<400> 378

000

<210> 379

<400> 379

000

<210> 380

<400> 380

000

<210> 381

<400> 381

000

<210> 382

<400> 382

000

<210> 383

<400> 383

000

<210> 384

<400> 384

000

<210> 385

<400> 385

000

<210> 386

<400> 386

000

<210> 387

<400> 387

000

<210> 388

<400> 388

000

<210> 389

<400> 389

000

<210> 390

<400> 390

000

<210> 391

<400> 391

000

<210> 392

<211> 462

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 392

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly

115 120 125

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

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

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

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

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
370 375 380

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

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 393
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 393
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

85 90 95

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

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

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

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

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln
340 345 350

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

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
420 425 430
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
435 440 445

<210> 394
<400> 394
000
<210> 395
<400> 395
000
<210> 396
<400> 396
000
<210> 397
<400> 397
000
<210> 398
<400> 398
000
<210> 399
<400> 399
000
<210> 400

<400> 400

000

<210> 401

<400> 401

000

<210> 402

<400> 402

000

<210

> 403

<400> 403

000

<210> 404

<400> 404

000

<210> 405

<400> 405

000

<210> 406

<400> 406

000

<210> 407

<400> 407

000

<210> 408

<400> 408

000

<210> 409

<400> 409

000

<210> 410

<400> 410

000

<210> 411

<400> 411

000

<210> 412

<400> 412

000

<210> 413

<400> 413

000

<210> 414

<400> 414

000

<210> 415

<400> 415

000

<210> 416

<400> 416

000

<210> 417

<400> 417

000

<210> 418

<400> 418

000

<210> 419

<400> 419

000

<210> 420

<400> 420

000

<210> 421

<400> 421

000

<210> 422

<400> 422

000

<210> 423

<400> 423

000

<210> 424

<400> 424

000

<210> 425

<400> 425

000

<210> 426

<400> 426

000

<210> 427

<400> 427

000

<210> 428

<400> 428

000

<210> 429

<400> 429

000

<210> 430

<400> 430

000

<210> 431

<400> 431

000

<210> 432

<400> 432

000

<210> 433

<400> 433

000

<210> 434

<400> 434

000

<210> 435

<400> 435

000

<210> 436

<400> 436

000

<210> 437

<400

> 437

000

<210> 438

<400> 438

000

<210> 439

<400> 439

000

<210> 440

<400> 440

000

<210> 441

<400> 441

000

<210> 442

<400> 442

000

<210> 443

<400> 443

000

<210> 444

<400> 444

000

<210> 445

<400> 445

000

<210> 446

<400> 446

000

<210> 447

<400> 447

000

<210> 448

<400> 448

000

<210> 449

<400> 449

000

<210> 450

<400> 450

000

<210> 451

<400> 451

000

<210> 452

<400> 452

000

<210> 453

<400> 453

000

<210> 454

<400> 454

000

<210> 455

<400> 455

000

<210> 456

<400> 456

000

<210> 457

<400> 457

000

<210> 458

<400> 458

000

<210> 459

<400> 459

000

<210> 460

<400> 460

000

<210> 461

<400> 461

000

<210> 462

<400> 462

000

<210> 463

<400> 463

000

<210> 464

<400> 464

000

<210> 465

<400> 465

000

<210> 466

<400> 466

000

<210> 467

<400> 467

000

<210> 468

<400> 468

000

<210> 469

<400> 469

000

<210> 470

<400> 470

000

<210> 471

<400> 471

000

<210> 472

<400> 472

000

<210> 473

<400> 473

000

<210> 474

<400> 474

000

<210> 475

<400> 475

000

<210> 476

<400> 476

000

<210> 477

<400> 477

000

<210> 478

<400> 478

000

<210> 479

<400> 479

000

<210> 480

<400> 480

000

<210> 481

<400> 481

000

<210> 482

<400> 482

000

<210> 483

<400> 483

000

<210> 484

<400> 484

000

<210> 485

<400> 485

000

<210> 486

<400> 486

000

<210> 487

<400> 487

000

<210> 488

<400> 488

000

<210

> 489

<400> 489

000

<210> 490

<400> 490

000

<210> 491

<400> 491

000

<210> 492

<400> 492

000

<210> 493

<400> 493

000

<210> 494

<400> 494

000

<210> 495

<400> 495

000

<210> 496

<400> 496

000

<210> 497

<400> 497

000

<210> 498

<400> 498

000

<210> 499

<400> 499

000

<210> 500

<400> 500

000

<210> 501

<400> 501

000

<210> 502

<400> 502

000

<210> 503

<400> 503

000

<210> 504

<400> 504

000

<210> 505

<400> 505

000

<210> 506

<400> 506

000

<210> 507

<400> 507

000

<210> 508

<400> 508

000

<210> 509

<400> 509

000

<210> 510

<400> 510

000

<210> 511

<400> 511

000

<210> 512

<400> 512

000

<210> 513

<400> 513

000

<210> 514

<400> 514

000

<210> 515

<400> 515

000

<210> 516

<400> 516

000

<210> 517

<400> 517

000

<210> 518

<400> 518

000

<210> 519

<400> 519

000

<210> 520

<400> 520

000

<210> 521

<400> 521

000

<210> 522

<400> 522

000

<210> 523

<400

> 523

000

<210> 524

<400> 524

000

<210> 525

<400> 525

000

<210> 526

<400> 526

000

<210> 527

<400> 527

000

<210> 528

<400> 528

000

<210> 529

<400> 529

000

<210> 530

<400> 530

000

<210> 531

<400> 531

000

<210> 532

<400> 532

000

<210> 533

<400> 533

000

<210> 534

<400> 534

000

<210> 535

<400> 535

000

<210> 536

<400> 536

000

<210> 537

<400> 537

000

<210> 538

<400> 538

000

<210> 539

<400> 539

000

<210> 540

<400> 540

000

<210> 541

<400> 541

000

<210> 542

<400> 542

000

<210> 543

<400> 543

000

<210> 544

<400> 544

000

<210> 545

<400> 545

000

<210> 546

<400> 546

000

<210> 547

<400> 547

000

<210> 548

<400> 548

000

<210> 549

<400> 549

000

<210> 550

<400> 550

000

<210> 551

<400> 551

000

<210> 552

<400> 552

000

<210> 553

<400> 553

000

<210> 554

<400> 554

000

<210> 555

<400> 555

000

<210> 556

<400> 556

000

<210> 557

<400> 557

000

<210> 558

<400> 558

000

<210> 559

<400> 559

000

<210> 560

<400> 560

000

<210> 561

<400> 561

000

<210> 562

<400> 562

000

<210> 563

<400> 563

000

<210> 564

<400> 564

000

<210> 565

<400> 565

000

<210> 566

<400> 566

000

<210> 567

<400> 567

000

<210> 568

<400> 568

000

<210> 569

<400> 569

000

<210> 570

<400> 570

000

<210> 571

<400> 571

000

<210> 572

<400> 572

000

<210> 573

<400> 573

000

<210> 574

<400> 574

000

<210

> 575

<400> 575

000

<210> 576

<400> 576

000

<210> 577

<400> 577

000

<210> 578

<400> 578

000

<210> 579

<400> 579

000

<210> 580

<400> 580

000

<210> 581

<400> 581

000

<210> 582

<400> 582

000

<210> 583

<400> 583

000

<210> 584

<400> 584

000

<210> 585

<400> 585

000

<210> 586

<400> 586

000

<210> 587

<400> 587

000

<210> 588

<400> 588

000

<210> 589

<400> 589

000

<210> 590

<400> 590

000

<210> 591

<400> 591

000

<210> 592

<400> 592

000

<210> 593

<400> 593

000

<210> 594

<400> 594

000

<210> 595

<400> 595

000

<210> 596

<400> 596

000

<210> 597

<400> 597

000

<210> 598

<400> 598

000

<210> 599

<400> 599

000

<210> 600

<400> 600

000

<210> 601

<400> 601

000

<210> 602

<400> 602

000

<210> 603

<400> 603

000

<210> 604

<400> 604

000

<210> 605

<400> 605

000

<210> 606

<400> 606

000

<210> 607

<400> 607

000

<210> 608

<400> 608

000

<210> 609

<400

> 609

000

<210> 610

<400> 610

000

<210> 611

<400> 611

000

<210> 612

<400> 612

000

<210> 613

<400> 613

000

<210> 614

<400> 614

000

<210> 615

<400> 615

000

<210> 616

<400> 616

000

<210> 617

<400> 617

000

<210> 618

<400> 618

000

<210> 619

<400> 619

000

<210> 620

<400> 620

000

<210> 621

<400> 621

000

<210> 622

<400> 622

000

<210> 623

<400> 623

000

<210> 624

<400> 624

000

<210> 625

<400> 625

000

<210> 626

<400> 626

000

<210> 627

<400> 627

000

<210> 628

<400> 628

000

<210> 629

<400> 629

000

<210> 630

<400> 630

000

<210> 631

<400> 631

000

<210> 632

<400> 632

000

<210> 633

<400> 633

000

<210> 634

<400> 634

000

<210> 635

<400> 635

000

<210> 636

<400> 636

000

<210> 637

<400> 637

000

<210> 638

<400> 638

000

<210> 639

<400> 639

000

<210> 640

<400> 640

000

<210> 641

<400> 641

000

<210> 642

<400> 642

000

<210> 643

<400> 643

000

<210> 644

<400> 644

000

<210> 645

<400> 645

000

<210> 646

<400> 646

000

<210> 647

<400> 647

000

<210> 648

<400> 648

000

<210> 649

<400> 649

000

<210> 650

<400> 650

000

<210> 651

<400> 651

000

<210> 652

<400> 652

000

<210> 653

<400> 653

000

<210> 654

<400> 654

000

<210> 655

<400> 655

000

<210> 656

<400> 656

000

<210> 657

<400> 657

000

<210> 658

<400> 658

000

<210> 659

<400> 659

000

<210> 660

<400> 660

000

<210

> 661

<400> 661

000

<210> 662

<400> 662

000

<210> 663

<400> 663

000

<210> 664

<400> 664

000

<210> 665

<400> 665

000

<210> 666

<400> 666

000

<210> 667

<400> 667

000

<210> 668

<400> 668

000

<210> 669

<400> 669

000

<210> 670

<400> 670

000

<210> 671

<400> 671

000

<210> 672

<400> 672

000

<210> 673

<400> 673

000

<210> 674

<400> 674

000

<210> 675

<400> 675

000

<210> 676

<400> 676

000

<210> 677

<400> 677

000

<210> 678

<400> 678

000

<210> 679

<400> 679

000

<210> 680

<400> 680

000

<210> 681

<400> 681

000

<210> 682

<400> 682

000

<210> 683

<400> 683

000

<210> 684

<400> 684

000

<210> 685

<400> 685

000

<210> 686

<400> 686

000

<210> 687

<400> 687

000

<210> 688

<400> 688

000

<210> 689

<400> 689

000

<210> 690

<400> 690

000

<210> 691

<400> 691

000

<210> 692

<400> 692

000

<210> 693

<400> 693

000

<210> 694

<400> 694

000

<210> 695

<400

> 695

000

<210> 696

<400> 696

000

<210> 697

<400> 697

000

<210> 698

<400> 698

000

<210> 699

<400> 699

000

<210> 700

<400> 700

000

<210> 701

<400> 701

000

<210> 702

<400> 702

000

<210> 703

<400> 703

000

<210> 704

<400> 704

000

<210> 705

<400> 705

000

<210> 706

<400> 706

000

<210> 707

<400> 707

000

<210> 708

<400> 708

000

<210> 709

<400> 709

000

<210> 710

<400> 710

000

<210> 711

<400> 711

000

<210> 712

<400> 712

000

<210> 713

<400> 713

000

<210> 714

<400> 714

000

<210> 715

<400> 715

000

<210> 716

<400> 716

000

<210> 717

<400> 717

000

<210> 718

<400> 718

000

<210> 719

<400> 719

000

<210> 720

<400> 720

000

<210> 721

<400> 721

000

<210> 722

<400> 722

000

<210> 723

<400> 723

000

<210> 724

<400> 724

000

<210> 725

<400> 725

000

<210> 726

<400> 726

000

<210> 727

<400> 727

000

<210> 728

<400> 728

000

<210> 729

<400> 729

000

<210> 730

<400> 730

000

<210> 731

<400> 731

000

<210> 732

<400> 732

000

<210> 733

<400> 733

000

<210> 734

<400> 734

000

<210> 735

<400> 735

000

<210> 736

<400> 736

000

<210> 737

<400> 737

000

<210> 738

<400> 738

000

<210> 739

<400> 739

000

<210> 740

<400> 740

000

<210> 741

<400> 741

000

<210> 742

<400> 742

000

<210> 743

<400> 743

000

<210> 744

<400> 744

000

<210> 745

<400> 745

000

<210> 746

<400> 746

000

<210

> 747

<400> 747

000

<210> 748

<400> 748

000

<210> 749

<400> 749

000

<210> 750

<400> 750

000

<210> 751

<400> 751

000

<210> 752

<400> 752

000

<210> 753

<400> 753

000

<210> 754

<400> 754

000

<210> 755

<400> 755

000

<210> 756

<400> 756

000

<210> 757

<400> 757

000

<210> 758

<400> 758

000

<210> 759

<400> 759

000

<210> 760

<400> 760

000

<210> 761

<400> 761

000

<210> 762

<400> 762

000

<210> 763

<400> 763

000

<210> 764

<400> 764

000

<210> 765

<400> 765

000

<210> 766

<400> 766

000

<210> 767

<400> 767

000

<210> 768

<400> 768

000

<210> 769

<400> 769

000

<210> 770

<400> 770

000

<210> 771

<400> 771

000

<210> 772

<400> 772

000

<210> 773

<400> 773

000

<210> 774

<400> 774

000

<210> 775

<400> 775

000

<210> 776

<400> 776

000

<210> 777

<400> 777

000

<210> 778

<400> 778

000

<210> 779

<400> 779

000

<210> 780

<400> 780

000

<210> 781

<400

> 781

000

<210> 782

<400> 782

000

<210> 783

<400> 783

000

<210> 784

<400> 784

000

<210> 785

<400> 785

000

<210> 786

<400> 786

000

<210> 787

<400> 787

000

<210> 788

<400> 788

000

<210> 789

<400> 789

000

<210> 790

<400> 790

000

<210> 791

<400> 791

000

<210> 792

<400> 792

000

<210> 793

<400> 793

000

<210> 794

<400> 794

000

<210> 795

<400> 795

000

<210> 796

<400> 796

000

<210> 797

<400> 797

000

<210> 798

<400> 798

000

<210> 799

<400> 799

000

<210> 800

<400> 800

000

<210> 801

<400> 801

000

<210> 802

<400> 802

000

<210> 803

<400> 803

000

<210> 804

<400> 804

000

<210> 805

<400> 805

000

<210> 806

<400> 806

000

<210> 807

<400> 807

000

<210> 808

<400> 808

000

<210> 809

<400> 809

000

<210> 810

<400> 810

000

<210> 811

<400> 811

000

<210> 812

<400> 812

000

<210> 813

<400> 813

000

<210> 814

<400> 814

000

<210> 815

<400> 815

000

<210> 816

<400> 816

000

<210> 817

<400> 817

000

<210> 818

<400> 818

000

<210> 819

<400> 819

000

<210> 820

<400> 820

000

<210> 821

<400> 821

000

<210> 822

<400> 822

000

<210> 823

<400> 823

000

<210> 824

<400> 824

000

<210> 825

<400> 825

000

<210> 826

<400> 826

000

<210> 827

<400> 827

000

<210> 828

<400> 828

000

<210> 829

<400> 829

000

<210> 830

<400> 830

000

<210> 831

<400> 831

000

<210> 832

<400> 832

000

<210

> 833

<400> 833

000

<210> 834

<400> 834

000

<210> 835

<400> 835

000

<210> 836

<400> 836

000

<210> 837

<400> 837

000

<210> 838

<400> 838

000

<210> 839

<400> 839

000

<210> 840

<400> 840

000

<210> 841

<400> 841

000

<210> 842

<400> 842

000

<210> 843

<400> 843

000

<210> 844

<400> 844

000

<210> 845

<400> 845

000

<210> 846

<400> 846

000

<210> 847

<400> 847

000

<210> 848

<400> 848

000

<210> 849

<400> 849

000

<210> 850

<400> 850

000

<210> 851

<400> 851

000

<210> 852

<400> 852

000

<210> 853

<400> 853

000

<210> 854

<400> 854

000

<210> 855

<400> 855

000

<210> 856

<400> 856

000

<210> 857

<400> 857

000

<210> 858

<400> 858

000

<210> 859

<400> 859

000

<210> 860

<400> 860

000

<210> 861

<400> 861

000

<210> 862

<400> 862

000

<210> 863

<400> 863

000

<210> 864

<400> 864

000

<210> 865

<400> 865

000

<210> 866

<400> 866

000

<210> 867

<400

> 867

000

<210> 868

<400> 868

000

<210> 869

<400> 869

000

<210> 870

<400> 870

000

<210> 871

<400> 871

000

<210> 872

<400> 872

000

<210> 873

<400> 873

000

<210> 874

<400> 874

000

<210> 875

<400> 875

000

<210> 876

<400> 876

000

<210> 877

<400> 877

000

<210> 878

<400> 878

000

<210> 879

<400> 879

000

<210> 880

<400> 880

000

<210> 881

<400> 881

000

<210> 882

<400> 882

000

<210> 883

<400> 883

000

<210> 884

<400> 884

000

<210> 885

<400> 885

000

<210> 886

<400> 886

000

<210> 887

<400> 887

000

<210> 888

<400> 888

000

<210> 889

<400> 889

000

<210> 890

<400> 890

000

<210> 891

<400> 891

000

<210> 892

<400> 892

000

<210> 893

<400> 893

000

<210> 894

<400> 894

000

<210> 895

<400> 895

000

<210> 896

<400> 896

000

<210> 897

<400> 897

000

<210> 898

<400> 898

000

<210> 899

<400> 899

000

<210> 900

<400> 900

000

<210> 901

<400> 901

000

<210> 902

<400> 902

000

<210> 903

<400> 903

000

<210> 904

<400> 904

000

<210> 905

<400> 905

000

<210> 906

<400> 906

000

<210> 907

<400> 907

000

<210> 908

<400> 908

000

<210> 909

<400> 909

000

<210> 910

<400> 910

000

<210> 911

<400> 911

000

<210> 912

<400> 912

000

<210> 913

<400> 913

000

<210> 914

<400> 914

000

<210> 915

<400> 915

000

<210> 916

<400> 916

000

<210> 917

<400> 917

000

<210> 918

<400> 918

000

<210

> 919

<400> 919

000

<210> 920

<400> 920

000

<210> 921

<400> 921

000

<210> 922

<400> 922

000

<210> 923

<400> 923

000

<210> 924

<400> 924

000

<210> 925

<400> 925

000

<210> 926

<400> 926

000

<210> 927

<400> 927

000

<210> 928

<400> 928

000

<210> 929

<400> 929

000

<210> 930

<400> 930

000

<210> 931

<400> 931

000

<210> 932

<400> 932

000

<210> 933

<400> 933

000

<210> 934

<400> 934

000

<210> 935

<400> 935

000

<210> 936

<400> 936

000

<210> 937

<400> 937

000

<210> 938

<400> 938

000

<210> 939

<400> 939

000

<210> 940

<400> 940

000

<210> 941

<400> 941

000

<210> 942

<400> 942

000

<210> 943

<400> 943

000

<210> 944

<400> 944

000

<210> 945

<400> 945

000

<210> 946

<400> 946

000

<210> 947

<400> 947

000

<210> 948

<400> 948

000

<210> 949

<400> 949

000

<210> 950

<400> 950

000

<210> 951

<400> 951

000

<210> 952

<400> 952

000

<210> 953

<400

> 953

000

<210> 954

<400> 954

000

<210> 955

<400> 955

000

<210> 956

<400> 956

000

<210> 957

<400> 957

000

<210> 958

<400> 958

000

<210> 959

<400> 959

000

<210> 960

<400> 960

000

<210> 961

<400> 961

000

<210> 962

<400> 962

000

<210> 963

<400> 963

000

<210> 964

<400> 964

000

<210> 965

<400> 965

000

<210> 966

<400> 966

000

<210> 967

<400> 967

000

<210> 968

<400> 968

000

<210> 969

<400> 969

000

<210> 970

<400> 970

000

<210> 971

<400> 971

000

<210> 972

<400> 972

000

<210> 973

<400> 973

000

<210> 974

<400> 974

000

<210> 975

<400> 975

000

<210> 976

<400> 976

000

<210> 977

<400> 977

000

<210> 978

<400> 978

000

<210> 979

<400> 979

000

<210> 980

<400> 980

000

<210> 981

<400> 981

000

<210> 982

<400> 982

000

<210> 983

<400> 983

000

<210> 984

<400> 984

000

<210> 985

<400> 985

000

<210> 986

<400> 986

000

<210> 987

<400> 987

000

<210> 988

<400> 988

000

<210> 989

<400> 989

000

<210> 990

<400> 990

000

<210> 991

<400> 991

000

<210> 992

<400> 992

000

<210> 993

<400> 993

000

<210> 994

<400> 994

000

<210> 995

<400> 995

000

<210> 996

<400> 996

000

<210> 997

<400> 997

000

<210> 998

<400> 998

000

<210> 999

<400> 999

000

<210> 1000

<400> 1000

000

<210> 1001

<400> 1001

000

<210> 1002

<400> 1002

000

<210> 1003

<400> 1003

000

<210> 1004

<400> 1004

000

<210> 1005

<400> 1005

000

<210> 1006

<400> 1006

000

<210> 1007

<400> 1007

000

<210> 1008

<400> 1008

000

<210> 1009

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments"

<400> 1009

Gly Gly Gly Ser

<210> 1010

<211> 20

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1010

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 1011

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1011

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 1012

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1012

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 1013

<211> 5000

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(5000)

<223> /note="This sequence may encompass 50-5000 repeating units"

<400> 1013

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2040

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2160

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2220

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2280

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2340

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2400

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2460

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2520

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2580

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2640

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2700

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2760

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2820

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2880

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2940

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3000

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3060

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5000

<210> 1014

<211> 1184

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1014

cgtgaggctc cggtgcccgt cagtgggcag agcgcacatc gcccacagtc cccgagaagt 60

tgggggggagg ggtcggcaat tgaaccggtg cctagagaag gtggcgcggg gtaaactggg 120

aaagtgatgt cgtgtactgg ctccgccttt ttcccgaggg tgggggagaa ccgtatataa 180

gtgcagtagt cgccgtgaac gttctttttc gcaacgggtt tgccgccaga acacaggtaa 240

gtgccgtgtg tggttcccgc gggcctggcc tctttacggg ttatggccct tgcgtgcctt 300

gaattacttc cacctggctg cagtacgtga ttcttgatcc cgagcttcgg gttggaagtg 360

ggtgggagag ttcgaggcct tgcgcttaag gagccccttc gcctcgtgct tgagttgagg 420

cctggcctgg gcgctggggc cgccgcgtgc gaatctggtg gcaccttcgc gcctgtctcg 480

ctgctttcga taagtctcta gccatttaaa atttttgatg acctgctgcg acgcttttt 540

tctggcaaga tagtcttgta aatgcgggcc aagatctgca cactggtatt tcggtttttg 600

gggccgcggg cggcgacggg gcccgtgcgt cccagcgcac atgttcggcg aggcggggcc 660

tgcgagcgcg gccaccgaga atcggacggg ggtagtctca agctggccgg cctgctctgg 720

tgcctggcct cgcgccgccg tgtatcgccc cgccctgggc ggcaaggctg gcccggtcgg 780

caccagttgc gtgagcggaa agatggccgc ttcccggccc tgctgcaggg agctcaaaat 840

ggaggacgcg gcgctcggga gagcgggcgg gtgagtcacc cacacaaagg aaaagggcct 900

ttccgtcctc agccgtcgct tcatgtgact ccacggagta ccgggcgccg tccaggcacc 960

tcgattagtt ctcgagcttt tggagtacgt cgtctttagg ttgggggggag gggttttatg 1020

cgatggagtt tccccacact gagtgggtgg agactgaagt taggccagct tggcacttga 1080

tgtaattctc cttggaattt gccctttttg agtttggatc ttggttcatt ctcaagcctc 1140

agacagtggt tcaaagtttt tttcttccat ttcaggtgtc gtga 1184

<210> 1015

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1015

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro
20

<210> 1016

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1016

atggccctgc ctgtgacagc cctgctgctg cctctggctc tgctgctgca tgccgctaga 60

ccc 63

<210> 1017

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1017

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccc 63

<210> 1018

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1018

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
35 40 45

<210> 1019

<211> 135

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 1019

accacgacgc cagcgccgcg accaccaaca ccggcgccca ccatcgcgtc gcagcccctg 60

tccctgcgcc cagaggcgtg ccggccagcg gcgggggcgc cagtgcacac gagggggctg 120

gacttcgcct gtgat 135

<210> 1020

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1020

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys Met
225 230

<210> 1021

<211> 690

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1021

gagagcaagt acggccctcc ctgccccccc tgccctgccc ccgagttcct gggcggaccc 60

agcgtgttcc tgttcccccc caagcccaag gacaccctga tgatcagccg gacccccgag 120

gtgacctgtg tggtggtgga cgtgtcccag gaggaccccg aggtccagtt caactggtac 180

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagcccc gggaggagca gttcaatagc 240

acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaggaa 300

tacaagtgta aggtgtccaa caagggcctg cccagcagca tcgagaaaac catcagcaag 360

gccaagggcc agcctcggga gccccaggtg tacaccctgc cccctagcca agaggagatg 420

accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaagggct tctaccccag cgacatcgcc 480

gtggagtggg agagcaacgg ccagcccgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 540

gacagcgacg gcagcttctt cctgtacagc cggctgaccg tggacaagag ccggtggcag 600

gagggcaacg tctttagctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 660

aagagcctga gcctgtccct gggcaagatg 690

<210> 1022

<211> 282

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1022

```
Arg Trp Pro Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala
1               5                  10                  15
Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala
            20                  25                  30
Thr Thr Arg Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys
        35                  40                  45

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

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

Leu Ser Leu Asn Leu Leu Ala Ser Ser Asp Pro Pro Glu Ala Ala Ser
            180                 185                 190
Trp Leu Leu Cys Glu Val Ser Gly Phe Ser Pro Pro Asn Ile Leu Leu
        195                 200                 205
Met Trp Leu Glu Asp Gln Arg Glu Val Asn Thr Ser Gly Phe Ala Pro
    210                 215                 220
Ala Arg Pro Pro Pro Gln Pro Gly Ser Thr Thr Phe Trp Ala Trp Ser
```

225 230 235 240

Val Leu Arg Val Pro Ala Pro Pro Ser Pro Gln Pro Ala Thr Tyr Thr
245 250 255
Cys Val Val Ser His Glu Asp Ser Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser Arg
260 265 270
Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His
275 280

<210> 1023

<211> 847

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1023

aggtggcccg aaagtcccaa ggcccaggca tctagtgttc ctactgcaca gccccaggca 60
gaaggcagcc tagccaaagc tactactgca cctgccacta cgcgcaatac tggccgtggc 120
ggggaggaga agaaaaagga gaaagagaaa gaagaacagg aagagaggga gaccaagacc 180
cctgaatgtc catcccatac ccagccgctg ggcgtctatc tcttgactcc cgcagtacag 240
gacttgtggc ttagagataa ggccaccttt acatgtttcg tcgtgggctc tgacctgaag 300
gatgcccatt tgacttggga ggttgccgga aaggtaccca ggggggggt tgaggaaggg 360
ttgctggagc gccattccaa tggctctcag agccagcact caagactcac ccttccgaga 420

tccctgtgga acgccgggac ctctgtcaca tgtactctaa atcatcctag cctgccccca 480
cagcgtctga tggcccttag agagccagcc gcccaggcac cagttaagct tagcctgaat 540
ctgctcgcca gtagtgatcc cccagaggcc gccagctggc tcttatgcga agtgtccggc 600
tttagcccgc ccaacatctt gctcatgtgg ctggaggacc agcgagaagt gaacaccagc 660
ggcttcgctc cagcccggcc cccaccccag ccgggttcta ccacattctg ggcctggagt 720
gtcttaaggg tcccagcacc acctagcccc cagccagcca catacacctg tgttgtgtcc 780
catgaagata gcaggaccct gctaaatgct tctaggagtc tggaggtttc ctacgtgact 840

gaccatt 847

<210> 1024

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1024

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 1025

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1025

ggtggcggag gttctggagg tggaggttcc 30

<210> 1026

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1026

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu

1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

20

<210> 1027

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1027
atctacatct gggcgccctt ggccgggact tgtggggtcc ttctcctgtc actggttatc 60
acccttttact gc 72
<210> 1028
<211> 72
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1028
atctacattt gggcccctct ggctggtact tgcggggtcc tgctgctttc actcgtgatc 60

actctttact gt 72
<210> 1029
<211> 42
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 1029
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40
<210> 1030

<211> 126

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 1030

aaacggggca gaaagaaact cctgtatata ttcaaacaac catttatgag accagtacaa 60

actactcaag aggaagatgg ctgtagctgc cgatttccag aagaagaaga aggaggatgt 120

gaactg 126

<210> 1031

<

211> 126

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 1031

aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc tttaagcaac ccttcatgag gcctgtgcag 60

actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc cggttcccag aggaggagga aggcggctgc 120

gaactg 126

<210> 1032

<211> 48

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1032

Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser Pro Val Glu Pro

1 5 10 15

Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu Glu Gly Ser Thr

20 25 30

Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro Ala Cys Ser Pro

35 40 45

<210> 1033

<211> 123

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1033

aggagtaaga ggagcaggct cctgcacagt gactacatga acatgactcc ccgccgcccc 60

gggcccaccc gcaagcatta ccagccctat gccccaccac gcgacttcgc agcctatcgc 120

tcc 123

<210> 1034

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1034

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala

85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

100 105 110

<210> 1035

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1035

agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtaca agcagggcca gaaccagctc 60

tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc 120

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 300

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 336

<210> 1036

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1036

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 60

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 120

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 180

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 240

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 300

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 336

<210> 1037

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1037

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 1038

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1038

agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc 60

tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc 120

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 300

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 336

<210> 1039

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1039

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 1040

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1040

ggtggcggag gttctggagg tggaggttcc 30

<210> 1041

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1041

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr

1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe

20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

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

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125
Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140
Gln Phe Gln Thr Leu Val
145 150
<210> 1042
<211> 450
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"
<400> 1042
cccggatggt ttctggactc tccggatcgc ccgtggaatc ccccaacctt ctcaccggca 60

ctcttggttg tgactgaggg cgataatgcg accttcacgt gctcgttctc caacacctcc 120
gaatcattcg tgctgaactg gtaccgcatg agcccgtcaa accagaccga caagctcgcc 180
gcgtttccgg aagatcggtc gcaaccggga caggattgtc ggttccgcgt gactcaactg 240
ccgaatggca gagacttcca catgagcgtg gtccgcgcta ggcgaaacga ctccgggacc 300
tacctgtgcg gagccatctc gctggcgcct aaggcccaaa tcaaagagag cttgagggcc 360
gaactgagag tgaccgagcg cagagctgag gtgccaactg cacatccatc cccatcgcct 420

cggcctgcgg ggcagtttca gaccctggtc 450

<210> 1043

<211> 394

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1043

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro
20 25 30

Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly
35 40 45

Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe
50 55 60

Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu
65 70 75 80

Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe
85 90 95

Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val
100 105 110

Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser
115 120 125

Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg
130 135 140

Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser
145 150 155 160

Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Thr Thr Thr Pro Ala
165 170 175

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

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

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

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
370 375 380
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
385 390
<210> 1044
<211> 1182
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 1044

atggccctcc ctgtcactgc cctgcttctc cccctcgcac tcctgctcca cgccgctaga 60

ccacccggat ggtttctgga ctctccggat cgcccgtgga atcccccaac cttctcaccg 120

gcactcttgg ttgtgactga gggcgataat gcgaccttca cgtgctcgtt ctccaacacc 180

tccgaatcat tcgtgctgaa ctggtaccgc atgagcccgt caaaccagac cgacaagctc 240

gccgcgtttc cggaagatcg gtcgcaaccg ggacaggatt gtcggttccg cgtgactcaa 300

ctgccgaatg gcagagactt ccacatgagc gtggtccgcg ctaggcgaaa cgactccggg 360

acctacctgt gcggagccat ctcgctggcg cctaaggccc aaatcaaaga gagcttgagg 420

gccgaactga gagtgaccga gcgcagagct gaggtgccaa ctgcacatcc atccccatcg 480

cctcggcctg cggggcagtt tcagaccctg gtcacgacca ctccggcgcc gcgcccaccg 540

actccggccc caactatcgc gagccagccc ctgtcgctga ggccggaagc atgccgccct 600

gccgccggag gtgctgtgca tacccgggga ttggacttcg catgcgacat ctacatttgg 660

gctcctctcg ccggaacttg tggcgtgctc cttctgtccc tggtcatcac cctgtactgc 720

aagcggggtc ggaaaaagct tctgtacatt ttcaagcagc ccttcatgag gcccgtgcaa 780

accacccagg aggaggacgg ttgctcctgc cggttccccg aagaggaaga aggaggttgc 840

gagctgcgcg tgaagttctc ccggagcgcc gacgcccccg cctataagca gggccagaac 900

cagctgtaca acgaactgaa cctgggacgg cgggaagagt acgatgtgct ggacaagcgg 960

cgcggccggg accccgaaat gggcgggaag cctagaagaa agaaccctca ggaaggcctg 1020

tataacgagc tgcagaagga caagatggcc gaggcctact ccgaaattgg gatgaaggga 1080

gagcggcgga ggggaaaggg gcacgacggc ctgtaccaag gactgtccac cgccaccaag 1140

gacacatacg atgccctgca catgcaggcc cttccccctc gc 1182

<210> 1045

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1045

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

1 5 10 15

Ser

<210> 1046

<211> 373

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1046

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr

1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe

20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr

35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu

50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu

65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn

85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala

100 105 110

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

115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly

130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr

145 150 155 160

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

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

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
290 295 300
Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
305 310 315 320
Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
325 330 335
Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
340 345 350

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
355 360 365
Ala Leu Pro Pro Arg
370
<210> 1047
<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1047

Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro Asn Gly Glu Tyr
1 5 10 15

Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu Thr Asp
20 25 30

Val Thr Leu
35

<210> 1048

<211> 105

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1048

acaaaaaaga agtattcatc cagtgtgcac gaccctaacg gtgaatacat gttcatgaga 60

gcagtgaaca cagccaaaaa atccagactc acagatgtga cccta 105

<210> 1049

<211> 69

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1049

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly

20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Phe Trp Leu

35 40 45

Pro Ile Gly Cys Ala Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile

50 55 60

Leu Ile Cys Trp Leu

65

<210> 1050

<211> 207

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1050

accacgacgc cagcgccgcg accaccaaca ccggcgccca ccatcgcgtc gcagcccctg 60

tccctgcgcc cagaggcgtg ccggccagcg gcgggggcgc cagtgcacac gagggggctg 120

gacttcgcct gtgatttctg gttacccata ggatgtgcag cctttgttgt agtctgcatt 180

ttgggatgca tacttatttg ttggctt 207

<210> 1051

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1051

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

35 40

<210> 1052

<211> 123

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1052

aggagtaaga ggagcaggct cctgcacagt gactacatga acatgactcc ccgccgcccc 60

gggcccaccc gcaagcatta ccagccctat gccccaccac gcgacttcgc agcctatcgc 120

tcc 123

<210> 1053

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1053

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu
20 25 30

Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr
50 55 60

Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile
85 90 95

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

100 105 110

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

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

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

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320
Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380
Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 1054
<211> 465
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 1054
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

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

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

Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
245 250 255
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
260 265 270
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
275 280 285

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
290 295 300

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

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
370 375 380
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
385 390 395 400
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
405 410 415
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
420 425 430

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
435 440 445
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
450 455 460
Arg
465

<210> 1055
<211> 486
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 1055

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr

50 55 60

Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly

165 170 175

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

180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser

195 200 205

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

210 215 220

Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys

225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

245 250 255

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro

260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu

275 280 285

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

290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly

305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg

325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln

340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu

355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 1056

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1056

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccggacatcc agatgacaca gactacatcc tccctgtctg cctctctggg agacagagtc 120

accatcagtt gcagggcaag tcaggacatt agtaaatatt taaattggta tcagcagaaa 180

ccagatggaa ctgttaaact cctgatctac catacatcaa gattacactc aggagtccca 240

tcaaggttca gtggcagtgg gtctggaaca gattattctc tcaccattag caacctggag 300

caagaagata ttgccactta cttttgccaa cagggtaata cgcttccgta cacgttcgga 360

gggggggacca agctggagat cacaggtggc ggtggctcgg gcggtggtgg gtcgggtggc 420

ggcggatctg aggtgaaact gcaggagtca ggacctggcc tggtggcgcc ctcacagagc 480

ctgtccgtca catgcactgt ctcaggggtc tcattacccg actatggtgt aagctggatt 540

cgccagcctc cacgaaaggg tctggagtgg ctgggagtaa tatggggtag tgaaaccaca 600

tactataatt cagctctcaa atccagactg accatcatca aggacaactc caagagccaa 660

gttttcttaa aaatgaacag tctgcaaact gatgacacag ccatttacta ctgtgccaaa 720

cattattact acggtggtag ctatgctatg gactactggg gccaaggaac ctcagtcacc 780

gtctcctcaa ccacgacgcc agcgccgcga ccaccaacac cggcgcccac catcgcgtcg 840

cagcccctgt ccctgcgccc agaggcgtgc cggccagcgg cgggggcgc agtgcacacg 900

aggggctgg acttcgcctg tgatatctac atctgggcgc ccttggccgg gacttgtggg 960

gtccttctcc tgtcactggt tatcaccctt tactgcaaac ggggcagaaa gaaactcctg 1020

tatatattca aacaaccatt tatgagacca gtacaaacta ctcaagagga agatggctgt 1080

agctgccgat ttccagaaga agaagaagga ggatgtgaac tgagagtgaa gttcagcagg 1140

agcgcagacg cccccgcgta caagcagggc cagaaccagc tctataacga gctcaatcta 1200

ggacgaagag aggagtacga tgttttggac aagagacgtg gccgggaccc tgagatgggg 1260

ggaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa ggcctgtaca atgaactgca gaaagataag 1320

atggcggagg cctacagtga gattgggatg aaaggcgagc gccggagggg caaggggcac 1380

gatggccttt accagggtct cagtacagcc accaaggaca cctacgacgc ccttcacatg 1440

caggccctgc cccctcgc 1458

<210> 1057

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1057

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Gln Glu
115 120 125

Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys
130 135 140

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
145 150 155 160

Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser
165 170 175

Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile
180 185 190
Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln
195 200 205

Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
210 215 220
Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser

<210> 1058
<211> 244
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1058
Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser

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

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala

145 150 155 160

Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

165 170 175

Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ser Ala Thr Tyr Arg Asn Ser Gly

180 185 190

Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

195 200 205

Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser Lys Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln

210 215 220

Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr Thr Ser Phe Phe Phe Thr Lys Leu Glu Ile

225 230 235 240

Lys Arg Arg Ser

<210> 1059

<211> 464

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1059

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu
260 265 270
Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu
275 280 285
Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val

290 295 300

Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His
305 310 315 320

Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys
325 330 335

His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
340 345 350

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
355 360 365

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
370 375 380

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
385 390 395 400

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
405 410 415

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
420 425 430

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
435 440 445

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 1060

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1060

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

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

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

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

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Glu
245

<210> 1061

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1061

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

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

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

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

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr

210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val

290 295 300

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Glu Glu Glu

305 310 315 320

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

325 330 335

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Gln Ala Leu Pro Pro Arg Leu

435

<210> 1062

<211> 819

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1062

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn

195 200 205

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

Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Lys Arg Gly
275 280 285
Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
290 295 300
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Glu Glu Glu
305 310 315 320
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
325 330 335

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

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
405 410 415
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
420 425 430
Gln Ala Leu Pro Pro Arg Leu Glu Gly Gly Gly Glu Gly Arg Gly Ser
435 440 445

Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Arg Met Leu
450 455 460

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

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

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

Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg
660 665 670
Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp
675 680 685
Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser

690 695 700

Glu Cys Ile Gln Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile
705 710 715 720

Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr
725 730 735

Ile Asp Gly Pro His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly
740 745 750

Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys
755 760 765

His Leu Cys His Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu
770 775 780

Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly
785 790 795 800

Met Val Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly
805 810 815

Leu Phe Met

<210> 1063

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1063

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly

100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys

115 120 125

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

130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser

145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn

195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr

210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 1064

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1064

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro
245 250 255

Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly
260 265 270

Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe
275 280 285

Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu
290 295 300

Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg
305 310 315 320

Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro
325 330 335

Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
340 345 350

Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
355 360 365

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
370 375 380

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
385 390 395 400

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
405 410 415

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
420 425 430

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
435 440 445

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
450 455 460

Pro Pro Arg
465

<210> 1065

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1065

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
115

<210> 1066

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1066

Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

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

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

<210> 1067
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1067

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

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

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

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

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
210 215 220
Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser

<210> 1068
<211> 486
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 1068
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

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

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

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

260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu

275 280 285

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

290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly

305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg

325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln

340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu

355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu

385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu

420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile

435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr

450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met

465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 1069

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1069

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
115 120 125

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
130 135 140

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
145 150 155 160

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser
165 170 175

Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
195 200 205

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
210 215 220

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 1070

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1070

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600

tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagcc accaccatca tcaccatcac cat 813

<210> 1071

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1071

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30
Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140
Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145 150 155 160
Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
195 200 205
Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270
Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285
Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320
Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350
Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380
Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met

465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 1072

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1072

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600

tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 1073

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1073

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr

145 150 155 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly

165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser

195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys

210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys

225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His His His

260 265 270

<210> 1074

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1074

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr

20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala
130 135 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly
180 185 190

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
210 215 220

Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 1075

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1075

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val

35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

Ser Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys

85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met

115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met

145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr

165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser

195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

225 230 235 240

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270
Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu

275 280 285
Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300
Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320
Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln

340 345 350
Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380
Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

405 410 415
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met

465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 1076

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1076

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala
130 135 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly
180 185 190

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu

195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln

210 215 220

Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu

225 230 235 240

Ile Lys

<210> 1077

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1077

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val

35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys

85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met

115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met

145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr

165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser

195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

225 230 235 240

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro

260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu

275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp

290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly

305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg

325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln

340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu

355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

405 410 415
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met

465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 1078
<211> 247
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1078
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
115 120 125
Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140
Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
145 150 155 160

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys Ser
180 185 190
Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
195 200 205
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
210 215 220

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 1079
<211> 491
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1079
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln

35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro

65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile

85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

145 150 155 160

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser

165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser

195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn

210 215 220

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp

245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro

260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His

290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr

325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe

340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg

355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser

370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys

405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly

450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr

465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 1080

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1080

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
145 150 155 160

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
195 200 205

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys

210 215 220

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 1081

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1081

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln

35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro

65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile

85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
145 150 155 160
Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser
165 170 175
Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
180 185 190
Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln
195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn
210 215 220
Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
225 230 235 240
Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp
245 250 255
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro
260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300
Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320
Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350
Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365
Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1082
<211> 247
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 1082
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30
Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
180 185 190

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 1083

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1083

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val

35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

Ser Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys

85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met

115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

145 150 155 160

Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro

165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys

180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

195 200 205

Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser

210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro

245 250 255

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro

260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His

290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr

325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe

340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg

355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser

370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys

405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly

450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr

465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 1084

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1084

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr

20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met

130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr

145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr

165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser

180 185 190

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

195 200 205

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

210 215 220

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245

<210> 1085

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1085

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val

35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys

85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met

115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160
Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
165 170 175
Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205
Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
225 230 235 240
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro
245 250 255

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro
260 265 270
Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300
Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335
Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350
Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400
Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460
His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1086
<211> 247
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1086
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140
Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
145 150 155 160
Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
165 170 175
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
195 200 205
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
210 215 220
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 1087
<211> 491
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1087

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15
His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
            20                  25                  30
Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
        35                  40                  45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
    50                  55                  60
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65                  70                  75                  80
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
                85                  90                  95
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
            100                 105                 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
        115                 120                 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
145                 150                 155                 160
Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser
                165                 170                 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
            180                 185                 190
Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn
        195                 200                 205
Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn
    210                 215                 220
Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
```

225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp
245 250 255
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro
260 265 270
Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320
Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335
Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350
Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380
Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400
Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460
His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 1088

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1088

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr

165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
180 185 190
Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205
Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220
Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 1089
<211> 491
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1089
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30
Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln

35 40 45
Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

145 150 155 160

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser

165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn

195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn

210 215 220

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp

245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro

260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His

290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr

325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe

340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg

355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser

370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys

405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly

450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr

465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 1090

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1090

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
115 120 125
Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
130 135 140
Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
145 150 155 160
Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser
165 170 175

Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
180 185 190
Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
195 200 205
Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
210 215 220
Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser

<210> 1091
<211> 491
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1091

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro

245 250 255

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro

260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His

290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

305 310 315 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr

325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe

340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg

355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser

370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys

405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly

450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr

465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 1092

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1092

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr

20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala

130 135 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala

145 150 155 160

Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

165 170 175

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly
180 185 190
Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
195 200 205
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
210 215 220
Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
225 230 235 240

Ile Lys

<210> 1093
<211> 486
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1093
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30
Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln

35 40 45
Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln

130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr

145 150 155 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly

165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser

195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys

210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys

225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro

260 265 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu

275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp

290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly

305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg

325 330 335

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln

340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu

355 360 365

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

370 375 380

Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu

385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu

420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile

435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr

450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met

465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 1094

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1094

Asp Tyr Gly Val Ser

1 5

<210> 1095

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1095

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 1096

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1096

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 1097

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1097

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 1098

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1098

His Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 1099

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1099

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 1100

<211> 5

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1100

Asp Tyr Gly Val Ser

1 5

<210> 1101

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1101

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 1102

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1102

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 1103

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1103

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 1104

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1104

His Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 1105

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1105

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 1106

<211> 5

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1106

Asp Tyr Gly Val Ser

1 5

<210> 1107

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1107

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 1108

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1108

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 1109

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1109

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 1110

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1110

His Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 1111

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1111

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 1112

<211> 5

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1112

Asp Tyr Gly Val Ser

1 5

<210> 1113

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1113

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 1114

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1114

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 1115

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1115

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 1116

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1116

His Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 1117

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1117

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 1118

<211> 5

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1118

Asn His Gly Met Ser

1 5

<210> 1119

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1119

Asn Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 1120

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1120

Asp Tyr Ala Met His

1 5

<210> 1121

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1121

Asn His Gly Met Ser

1 5

<210> 1122

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1122

Asn Phe Gly Ile Asn

1 5

<210> 1123

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1123

Ser Asp Ala Met Thr

1 5

<210> 1124

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1124

Asn Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 1125

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1125

Asn His Gly Met Ser

1 5

<210> 1126

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1126

Asn His Gly Met Ser

1 5

<210> 1127

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1127

Asn His Gly Met Ser

1 5

<210> 1128

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1128

Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 1129

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1129

Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 1130

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1130

Asn His Gly Met Ser

1 5

<210> 1131

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1131

Asn His Gly Met Ser

1 5

<210> 1132

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1132

Asn His Gly Met Ser

1 5

<210> 1133

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1133

Ser Ser Tyr Tyr Tyr Trp Gly

1 5

<210> 1134

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1134

Thr Ser Gly Met Cys Val Ser

1 5

<210> 1135

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1135

Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 1136

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1136

Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 1137

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1137

Ser His Tyr Ile His

1 5

<210> 1138

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1138

Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 1139

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1139

Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 1140

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1140

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5

<210> 1141

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1141

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 1142

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1142

Arg Tyr Pro Met Ser
1 5

<210> 1143

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1143

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 1144

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1144

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 1145

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1145

Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 1146

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1146

Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 1147

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1147

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 1148

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1148

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 1149

<211

> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1149

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 1150

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1150

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 1151

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1151

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 1152

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1152

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 1153

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1153

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 1154

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1154

Asn Phe Gly Met Asn
1 5

<210> 1155

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1155

Asp Tyr Ser Ile Asn

1 5

<210> 1156

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1156

His Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 1157

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1157

His Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 1158

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1158

Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 1159

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1159

Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 1160

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1160

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 1161

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1161

Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 1162

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1162

Trp Ile Asn Pro Lys Asn Asn Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 1163

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1163

Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1164

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1164

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 1165
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"
<400> 1165
Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly
1 5 10 15
<210> 1166
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 1166
Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly
1 5 10 15
<210> 1167
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 1167
Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 1168

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1168

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1169

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1169

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1170

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1170

Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 1171

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1171

Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 1172

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1172

Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 1173

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1173

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 1174

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1174

Arg Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Phe Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr
1 5 10 15

<210> 1175

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1175

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1176

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1176

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1177

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1177

Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala Tyr Ser Gln Thr Leu Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 1178

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1178

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 1179

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1179

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 1180

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1180

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Phe Tyr Ala Ile Ser Leu
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 1181

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1181

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 1182

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1182

Gly Ile Ser Asp Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1183

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1183

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1184

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1184

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1185

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1185

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1186

<211

> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1186

Ser Ile Asn Trp Lys Gly Asn Ser Leu Ala Tyr Gly Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1187

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1187

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1188

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1188

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1189

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1189

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1190

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1190

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1191

<211

> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1191

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1192

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1192

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1193

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1193

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1194

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1194

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1195

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1195

Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 1196

<211

> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1196

Arg Ile Asn Thr Glu Ser Gly Val Pro Ile Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1197

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1197

Arg Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Leu Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 1198

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1198

His Gly Gly Glu Ser Asp Val

1 5

<210> 1199

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1199

Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 1200

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1200

His Ser Phe Leu Ala Tyr

1 5

<210> 1201

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1201

His Gly Gly Glu Ser Asp Val

1 5

<210

> 1202

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1202

Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gln Ser Tyr Met Asp Val

1 5 10

<210> 1203

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1203

Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ala Arg Gly Pro Arg Tyr

1 5 10

<210> 1204

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1204

Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val

1 5

<210> 1205

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1205

His Gly Gly Glu Ser Asp Val

1 5

<210> 1206

<211> 7

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1206

His Gly Gly Glu Ser Asp Val

1 5

<210> 1207

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1207

His Gly Gly Glu Ser Asp Val

1 5

<210> 1208

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1208

Glu Ser Gly Asp Gly Met Asp Val

1 5

<210> 1209

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1209

Ser Thr Met Val Arg Glu Asp Tyr

1 5

<210> 1210

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1210

His Gly Gly Glu Ser Asp Val

1 5

<210> 1211

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1211

His Gly Gly Glu Ser Asp Val

1 5

<210> 1212

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1212

His Gly Gly Glu Ser Asp Val

1 5

<210> 1213

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1213

His Trp Gln Glu Trp Pro Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 1214

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1214

Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala Thr Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 1215

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1215

Thr Ile Ala Ala Val Tyr Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 1216

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1216

Asp Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 1217

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1217

Glu Gly Ser Gly Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 1218

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1218

Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 1219

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1219

Arg Gly Gly Tyr Gln Leu Leu Arg Trp Asp Val Gly Leu Leu Arg Ser

1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile

20

<210> 1220

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1220

Ser Ser Pro Glu Gly Leu Phe Leu Tyr Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 1221

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1221

Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr

1 5

<210> 1222

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1222

Arg Ala Gly Ser Glu Ala Ser Asp Ile

1 5

<210> 1223

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1223

Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 1224

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1224

Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 1225

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1225

Val Gly Lys Ala Val Pro Asp Val

1 5

<210> 1226

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1226

His Gln Gly Val Ala Tyr Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Val

1 5 10

<210> 1227

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1227

Val Val Arg Asp Gly Met Asp Val

1 5

<210> 1228

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1228

Ile Pro Gln Thr Gly Thr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 1229

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1229

Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 1230

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1230

Ala Leu Val Gly Ala Thr Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 1231

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1231

Trp Phe Gly Glu Gly Phe Asp Pro

1 5

<210> 1232

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1232

Val Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Arg Asp Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 1233

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1233

Met Gly Trp Ser Ser Gly Tyr Leu Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 1234

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1234

Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 1235

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1235

Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 1236

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1236

Asp Tyr Leu Tyr Ser Leu Asp Phe

1 5

<210> 1237

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1237

Asp Tyr Leu Tyr Ser Cys Asp Tyr

1 5

<210> 1238

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1238

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 1239

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1239

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 1240

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1240

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 1241

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1241

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Asn Asp Gly Lys Thr Pro Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 1242

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1242

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 1243

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1243

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<

210> 1244

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1244

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Val Asp
1 5 10 15

<210> 1245

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1245

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 1246

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1246

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Lys Leu Ala

1 5 10

<210> 1247

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1247

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Thr Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 1248

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1248

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 1249

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1249

Lys Ser Ser Glu Ser Leu Val His Asn Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 1250

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1250

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Asn Lys Phe Leu Asn

1 5 10

<210> 1251

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1251

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 1252

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1252

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 1253

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1253

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Ala Met Asn

1 5 10

<210> 1254

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1254

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 1255

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1255

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 1256

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1256

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val His

1 5 10

<210> 1257

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1257

Ser Gly Asp Gly Leu Ser Lys Lys Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 1258

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1258

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 1259

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1259

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His

1 5 10

<210> 1260

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1260

Gln Gly Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 1261

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1261

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 1262

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1262

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 1263

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1263

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 1264

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1264

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 1265

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1265

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 1266

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1266

Arg Ala Thr Gln Ser Ile Gly Ser Ser Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 1267

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1267

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 1268

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1268

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 1269

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1269

Arg Ala Ser Gln Arg Val Ala Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 1270

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1270

Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 1271

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1271

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 1272

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1272

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 1273

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1273

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 1274

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1274

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ser

1 5 10

<210> 1275

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1275

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Val Ile Gly Ala His Leu Ile His

1 5 10 15

<210> 1276

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1276

Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 1277

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1277

Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 1278

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1278

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 1279

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1279

Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr

1 5

<210> 1280

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1280

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 1281

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1281

Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 1282

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1282

Leu Gly Ser Lys Arg Ala Ser

1 5

<210> 1283

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1283

Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 1284

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1284

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 1285

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1285

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser

1 5

<210> 1286

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1286

Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr

1 5

<210> 1287

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1287

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 1288

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1288

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 1289

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1289

Glu Val Ser Asn Arg Asp Ser

1 5

<210> 1290

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1290

Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr

1 5

<210> 1291

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1291

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 1292

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 1292
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser

1 5
<210> 1293
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 1293
Ser Ala Thr Ser Pro Val Pro
1 5
<210> 1294
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 1294
Ala Ala Asn Lys Ser Gln Ser
1 5
<210> 1295

<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 1295

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 1296

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1296

Asp Asp Ser Val Arg Pro Ser

1 5

<210> 1297

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1297

Arg Asp Lys Glu Arg Pro Ser

1 5

<210> 1298

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1298

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 1299

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1299

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 1300

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1300

Gly Thr Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 1301

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1301

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 1302

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 1302
Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5
<210> 1303
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 1303
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5
<210> 1304

<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 1304
Gly Ser Ser Asn Arg Ala Thr
1 5
<210> 1305
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 1305
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 1306

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1306

Gly Ala Ser Gln Arg Ala Thr

1 5

<210> 1307

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1307

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 1308

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1308

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 1309

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1309

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 1310

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1310

Gly Ala Ser Asn Trp Ala Thr

1 5

<210> 1311

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1311

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 1312

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1312

Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 1313

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1313

Gly Ala Ser Gly Arg Ala Thr

1 5

<210> 1314

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1314

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5

<210> 1315

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1315

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Thr

1 5

<210> 1316

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1316

Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr

1 5

<210> 1317

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1317

Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr

1 5

<210> 1318

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1318

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 1319

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1319

Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr

1 5 10

<210> 1320

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1320

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 1321

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1321

Met Gln Asn Ile Gln Phe Pro Ser

1 5

<210> 1322

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1322

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 1323

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1323

Gln Gln Ser Tyr Lys Arg Ala Ser

1 5

<210> 1324

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1324

Met Gln Gly Arg Gln Phe Pro Tyr Ser

1 5

<210> 1325

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1325

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr

1 5

<210> 1326

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1326

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Thr

1 5

<210> 1327

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1327

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Pro Trp Thr

1 5 10

<210> 1328

<211> 7

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1328

Gln Gln Ser Tyr Thr Leu Ala

1 5

<210> 1329

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1329

Met Gln Gly Thr His Trp Pro Gly Thr

1 5

<210> 1330

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1330

Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 1331

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1331

Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Leu Pro Val Thr

1 5 10

<210> 1332

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1332

Gln Gln Tyr Ala Gly Ser Pro Pro Phe Thr

1 5 10

<210> 1333

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1333

Leu Gln His Asp Asn Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 1334

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1334

Gln His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr Ser

1 5

<210> 1335

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1335

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 1336

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1336

Gln Val Trp Asp Ser Asp Ser Glu His Val Val

1 5 10

<210> 1337

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1337

Gln Ala Trp Asp Asp Thr Thr Val Val

1 5

<210> 1338

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1338

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr

1 5

<210> 1339

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1339

Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His Leu Arg Val

1 5 10

<210> 1340

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1340

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His His Leu Leu

1 5 10

<210> 1341

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1341

Gln His Tyr Gly Ser Ser Phe Asn Gly Ser Ser Leu Phe Thr

1 5 10

<210> 1342

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1342

Gln Gln Phe Gly Thr Ser Ser Gly Leu Thr

1 5 10

<210> 1343

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1343

Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr

1 5 10

<210> 1344

<211

> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1344

Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr

1 5 10

<210> 1345

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1345

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Ser

1 5

<210> 1346

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1346

Gln His Tyr Glu Ser Ser Pro Ser Trp Thr

1 5 10

<210> 1347

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1347

Gln Gln Tyr Gly Ser Pro Pro Arg Phe Thr

1 5 10

<210> 1348

<211

> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1348

Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro Ser Trp Thr

1 5 10

<210> 1349

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1349

Gln His Tyr Asp Ser Ser Pro Ser Trp Thr

1 5 10

<210> 1350

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1350

Gln Tyr Tyr Gly Thr Ser Pro Met Tyr Thr

1 5 10

<210> 1351

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1351

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 1352

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1352

Gln His Tyr Gly Asn Ser Pro Pro Lys Phe Thr

1 5 10

<210> 1353

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1353

Gln His Tyr Gly Gly Ser Pro Arg Leu Thr

1 5 10

<210

> 1354

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1354

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr

1 5

<210> 1355

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1355

Leu Gln Ser Arg Ile Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 1356

<211

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1356

Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr

1 5

<210> 1357

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1357

Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr

1 5

<210> 1358

<400> 1358

000

<210> 1359

<400> 1359

000

<210> 1360

<400> 1360

000

<210> 1361

<400> 1361

000

<210> 1362

<400> 1362

000

<210> 1363

<400> 1363

000

<210> 1364

<400> 1364

000

<210> 1365

<400> 1365

000

<210> 1366

<400> 1366

000

<210> 1367

<400> 1367

000

<210> 1368

<400> 1368

000

<210> 1369

<400> 1369

000

<210> 1370

<400> 1370

000

<210> 1371

<400> 1371

000

<210> 1372

<400> 1372

000

<210> 1373

<400> 1373

000

<210> 1374

<400> 1374

000

<

210> 1375

<400> 1375

000

<210> 1376

<400> 1376

000

<210> 1377

<400> 1377

000

<210> 1378

<400> 1378

000

<210> 1379

<400> 1379

000

<210> 1380

<400> 1380

000

<210> 1381

<400> 1381

000

<210> 1382

<400> 1382

000

<210> 1383

<400> 1383

000

<210> 1384

<400> 1384

000

<210> 1385

<400> 1385

000

<210> 1386

<400> 1386

000

<210> 1387

<400> 1387

000

<210> 1388

<400> 1388

000

<210> 1389

<400> 1389

000

<210> 1390

<400> 1390

000

<210

> 1391

<400> 1391

000

<210> 1392

<400> 1392

000

<210> 1393

<400> 1393

000

<210> 1394

<400> 1394

000

<210> 1395

<400> 1395

000

<210> 1396

<400> 1396

000

<210> 1397

<400> 1397

000

<210> 1398

<400> 1398

000

<210> 1399

<400> 1399

000

<210> 1400

<400> 1400

000

<210> 1401

<400> 1401

000

<210> 1402

<400> 1402

000

<210> 1403

<400> 1403

000

<210> 1404

<400> 1404

000

<210> 1405

<400> 1405

000

<210> 1406

<400> 1406

000

<210>

1407

<400> 1407

000

<210> 1408

<400> 1408

000

<210> 1409

<400> 1409

000

<210> 1410

<400> 1410

000

<210> 1411

<400> 1411

000

<210> 1412

<400> 1412

000

<210> 1413

<400> 1413

000

<210> 1414

<400> 1414

000

<210> 1415

<400> 1415

000

<210> 1416

<400> 1416

000

<210> 1417

<400> 1417

000

<210> 1418

<400> 1418

000

<210> 1419

<400> 1419

000

<210> 1420

<400> 1420

000

<210> 1421

<400> 1421

000

<210> 1422

<400> 1422

000

<210> 1423

<400> 1423

000

<210> 1424

<400> 1424

000

<210> 1425

<400> 1425

000

<210> 1426

<400> 1426

000

<210> 1427

<400> 1427

000

<210> 1428

<400> 1428

000

<210> 1429

<400> 1429

000

<210> 1430

<400> 1430

000

<210> 1431

<400> 1431

000

<210> 1432

<400> 1432

000

<210> 1433

<400> 1433

000

<210> 1434

<400> 1434

000

<210> 1435

<400> 1435

000

<210> 1436

<400> 1436

000

<210> 1437

<400> 1437

000

<210> 1438

<400> 1438

000

<210> 1439

<

400> 1439

000

<210> 1440

<400> 1440

000

<210> 1441

<400> 1441

000

<210> 1442

<400> 1442

000

<210> 1443

<400> 1443

000

<210> 1444

<400> 1444

000

<210> 1445

<400> 1445

000

<210> 1446

<400> 1446

000

<210> 1447

<400> 1447

000

<210> 1448

<400> 1448

000

<210> 1449

<400> 1449

000

<210> 1450

<400> 1450

000

<210> 1451

<400> 1451

000

<210> 1452

<400> 1452

000

<210> 1453

<400> 1453

000

<210> 1454

<400> 1454

000

<210> 1455

<400

> 1455

000

<210> 1456

<400> 1456

000

<210> 1457

<400> 1457

000

<210> 1458

<400> 1458

000

<210> 1459

<400> 1459

000

<210> 1460

<400> 1460

000

<210> 1461

<400> 1461

000

<210> 1462

<400> 1462

000

<210> 1463

<400> 1463

000

<210> 1464

<400> 1464

000

<210> 1465

<400> 1465

000

<210> 1466

<400> 1466

000

<210> 1467

<400> 1467

000

<210> 1468

<211> 2000

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2000)

<223> /note="This sequence may encompass 50-2000 nucleotides"

<400> 1468

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2000

<210> 1469

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1469

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 60

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 100

<210> 1470

<211> 5000

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(5000)

<223> /note="This sequence may encompass 50-5000 nucleotides"

<400> 1470

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 60

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 120

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 180

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 240

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 300

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 360

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 420

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 480

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 540

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 600

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 660

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 720

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 780

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 840

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 900

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 960

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1020

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1080

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1140

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1200

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1260

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1320

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1380

ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 1440

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 1500

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 1560

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 1620

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 1680

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 1740

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 1800

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 1860

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 1920

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 1980

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 2040

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 2100

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 2160

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 2220

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 2280

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 2340

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 2400

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 2460

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 2520

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 2580

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 2640

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 2700

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 2760

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 2820

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 2880

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 2940

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 3000

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 3060

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 3120

ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 3180

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3240

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3300
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3360
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3420
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3480
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3540
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3600
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3660

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3720
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3780
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3840
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3900
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3960
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4020
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4080

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4140
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4200
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4260
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4320
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4380
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4440
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4500

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4560
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4620
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4680
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4740
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4800
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4860
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4920

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4980

tttttttttt tttttttttt 5000

<210> 1471

<211> 5000

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(5000)

<223> /note="This sequence may encompass 100-5000 nucleotides"

<400> 1471

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2040

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2160

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2220

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2280

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2340

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2400

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2460

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2520

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2580

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2640

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2700

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2760

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2820

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2880

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2940

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3000

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3060

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5000

<210> 1472

<211> 400

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(400)

<223> /note="This sequence may encompass 100-400 nucleotides"

<400> 1472

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 400

<210> 1473

<211> 521

<212> DNA

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown: PGK promoter sequence"

<400> 1473

acccctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60

ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccg tccttgtccc gggtgtgatg gcggggtgtg 120

gggcggaggg cgtggcgggg aagggccggc gacgagagcc gcgcgggacg actcgtcggc 180
gataaccggt gtcgggtagc gccagccgcg cgacggtaac gagggaccgc gacaggcaga 240
cgctcccatg atcactctgc acgccgaagg caaatagtgc aggccgtgcg gcgcttggcg 300
ttccttggaa gggctgaatc cccgcctcgt ccttcgcagc ggcccccccgg gtgttcccat 360
cgccgcttct aggcccactg cgacgcttgc ctgcacttct tacacgctct gggtcccagc 420
cgcggcgacg caaagggcct tggtgcgggt ctcgtcggcg cagggacgcg tttgggtccc 480
gacggaacct tttccgcgtt ggggttgggg caccataagc t 521

<210> 1474
<211> 118
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 1474
acccctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60
ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccg tccttgtccc gggtgtgatg gcggggtg 118
<210> 1475
<211> 221
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 1475

acccctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60
ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccg tccttgtccc gggtgtgatg gcggggtgtg 120
gggcggaggg cgtggcgggg aagggccggc gacgagagcc gcgcgggacg actcgtcggc 180
gataaccggt gtcgggtagc gccagccgcg cgacggtaac g 221
<210> 1476
<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 1476

acccctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60

ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccg tccttgtccc gggtgtgatg gcggggtgtg 120

gggcggaggg cgtggcgggg aagggccggc gacgagagcc gcgcgggacg actcgtcggc 180

gataaccggt gtcgggtagc gccagccgcg cgacggtaac gagggaccgc gacaggcaga 240

cgctcccatg atcactctgc acgccgaagg caaatagtgc aggccgtgcg gcgcttggcg 300

ttccttggaa gggctgaatc cccg 324

<210> 1477

<211> 422

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 1477

acccctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60

ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccg tccttgtccc gggtgtgatg gcggggtgtg 120

gggcggaggg cgtggcgggg aagggccggc gacgagagcc gcgcgggacg actcgtcggc 180

gataaccggt gtcgggtagc gccagccgcg cgacggtaac gagggaccgc gacaggcaga 240

cgctcccatg atcactctgc acgccgaagg caaatagtgc aggccgtgcg gcgcttggcg 300

ttccttggaa gggctgaatc cccgcctcgt ccttcgcagc ggcccccccgg gtgttcccat 360

cgccgcttct aggcccactg cgacgcttgc ctgcacttct tacacgctct gggtcccagc 420

cg 422

<210> 1478

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(3)

<223> /replace=" "

<220><221> SITE

<222> (1)..(21)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 1478

Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu

1 5 10 15

Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 1479

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(3)

<223> /replace=" "

<220><221> SITE

<222> (1)..(22)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 1479

Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val

1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 1480

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(3)

<223> <223> /replace=" "

<220><221> SITE

<222> (1)..(23)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 1480

Gly Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp

1 5 10 15

Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro

20

<210> 1481

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(3)

<223> /replace=" "

<220><221> SITE

<222> (1)..(25)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 1481

Gly Ser Gly Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala
1 5 10 15

Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20 25

<210> 1482

<400> 1482

000

<210> 1483

<400> 1483

000

<210> 1484

<400> 1484

000

<210>

1485

<400> 1485

000

<210> 1486

<400> 1486

000

<210> 1487

<400> 1487

000

<210> 1488

<400> 1488

000

<210> 1489

<400> 1489

000

<210> 1490

<400> 1490

000

<210> 1491

<400> 1491

000

<210> 1492

<400> 1492

000

<210> 1493

<400> 1493

000

<210> 1494

<400> 1494

000

<210> 1495

<400> 1495

000

<210> 1496

<400> 1496

000

<210> 1497

<400> 1497

000

<210> 1498

<400> 1498

000

<210> 1499

<400> 1499

000

<210> 1500

<400> 1500

000

<210> 1501

<400> 1501

000

<210> 1502

<400> 1502

000

<210> 1503

<400> 1503

000

<210> 1504

<400> 1504

000

<210> 1505

<400> 1505

000

<210> 1506

<400> 1506

000

<210> 1507

<400> 1507

000

<210> 1508

<400> 1508

000

<210> 1509

<400> 1509

000

<210> 1510

<400> 1510

000

<210> 1511

<400> 1511

000

<210> 1512

<400> 1512

000

<210> 1513

<400> 1513

000

<210> 1514

<400> 1514

000

<210> 1515

<400> 1515

000

<210> 1516

<400> 1516

000

<210> 1517

<

400> 1517

000

<210> 1518

<400> 1518

000

<210> 1519

<400> 1519

000

<210> 1520

<400> 1520

000

<210> 1521

<400> 1521

000

<210> 1522

<400> 1522

000

<210> 1523

<400> 1523

000

<210> 1524

<400> 1524

000

<210> 1525

<400> 1525

000

<210> 1526

<400> 1526

000

<210> 1527

<400> 1527

000

<210> 1528

<400> 1528

000

<210> 1529

<400> 1529

000

<210> 1530

<400> 1530

000

<210> 1531

<400> 1531

000

<210> 1532

<400> 1532

000

<210> 1533

<400

> 1533

000

<210> 1534

<400> 1534

000

<210> 1535

<400> 1535

000

<210> 1536

<400> 1536

000

<210> 1537

<400> 1537

000

<210> 1538

<400> 1538

000

<210> 1539

<400> 1539

000

<210> 1540

<400> 1540

000

<210> 1541

<400> 1541

000

<210> 1542

<400> 1542

000

<210> 1543

<400> 1543

000

<210> 1544

<400> 1544

000

<210> 1545

<400> 1545

000

<210> 1546

<400> 1546

000

<210> 1547

<400> 1547

000

<210> 1548

<400> 1548

000

<210> 1549

<400>

1549

000

<210> 1550

<400> 1550

000

<210> 1551

<400> 1551

000

<210> 1552

<400> 1552

000

<210> 1553

<400> 1553

000

<210> 1554

<400> 1554

000

<210> 1555

<400> 1555

000

<210> 1556

<400> 1556

000

<210> 1557

<400> 1557

000

<210> 1558

<400> 1558

000

<210> 1559

<400> 1559

000

<210> 1560

<400> 1560

000

<210> 1561

<400> 1561

000

<210> 1562

<400> 1562

000

<210> 1563

<400> 1563

000

<210> 1564

<400> 1564

000

<210> 1565

<400> 1565

000

<210> 1566

<400> 1566

000

<210> 1567

<400> 1567

000

<210> 1568

<400> 1568

000

<210> 1569

<400> 1569

000

<210> 1570

<400> 1570

000

<210> 1571

<400> 1571

000

<210> 1572

<400> 1572

000

<210> 1573

<400> 1573

000

<210> 1574

<400> 1574

000

<210> 1575

<400> 1575

000

<210> 1576

<400> 1576

000

<210> 1577

<400> 1577

000

<210> 1578

<400> 1578

000

<210> 1579

<400> 1579

000

<210> 1580

<400> 1580

000

<210> 1581

<400> 1581

000

<210> 1582

<400> 1582

000

<210> 1583

<400> 1583

000

<210> 1584

<400> 1584

000

<210> 1585

<400> 1585

000

<210> 1586

<400> 1586

000

<210> 1587

<400> 1587

000

<210> 1588

<400> 1588

000

<210> 1589

<400> 1589

000

<210> 1590

<400> 1590

000

<210> 1591

<400> 1591

000

<210> 1592

<400> 1592

000

<210> 1593

<400> 1593

000

<210> 1594

<400> 1594

000

<210> 1595

<400> 1595

000

<210> 1596

<400> 1596

000

<210> 1597

<400> 1597

000

<

210> 1598

<400> 1598

000

<210> 1599

<400> 1599

000

<210> 1600

<400> 1600

000

<210> 1601

<400> 1601

000

<210> 1602

<400> 1602

000

<210> 1603

<400> 1603

000

<210> 1604

<400> 1604

000

<210> 1605

<400> 1605

000

<210> 1606

<400> 1606

000

<210> 1607

<400> 1607

000

<210> 1608

<400> 1608

000

<210> 1609

<400> 1609

000

<210> 1610

<400> 1610

000

<210> 1611

<400> 1611

000

<210> 1612

<400> 1612

000

<210> 1613

<400> 1613

000

<210

> 1614

<400> 1614

000

<210> 1615

<400> 1615

000

<210> 1616

<400> 1616

000

<210> 1617

<400> 1617

000

<210> 1618

<400> 1618

000

<210> 1619

<400> 1619

000

<210> 1620

<400> 1620

000

<210> 1621

<400> 1621

000

<210> 1622

<400> 1622

000

<210> 1623

<400> 1623

000

<210> 1624

<400> 1624

000

<210> 1625

<400> 1625

000

<210> 1626

<400> 1626

000

<210> 1627

<400> 1627

000

<210> 1628

<400> 1628

000

<210> 1629

<400> 1629

000

<210>

1630

<400> 1630

000

<210> 1631

<400> 1631

000

<210> 1632

<400> 1632

000

<210> 1633

<400> 1633

000

<210> 1634

<400> 1634

000

<210> 1635

<400> 1635

000

<210> 1636

<400> 1636

000

<210> 1637

<400> 1637

000

<210> 1638

<400> 1638

000

<210> 1639

<400> 1639

000

<210> 1640

<400> 1640

000

<210> 1641

<400> 1641

000

<210> 1642

<400> 1642

000

<210> 1643

<400> 1643

000

<210> 1644

<400> 1644

000

<210> 1645

<400> 1645

000

<210> 1646

<400> 1646

000

<210> 1647

<400> 1647

000

<210> 1648

<400> 1648

000

<210> 1649

<400> 1649

000

<210> 1650

<400> 1650

000

<210> 1651

<400> 1651

000

<210> 1652

<400> 1652

000

<210> 1653

<400> 1653

000

<210> 1654

<400> 1654

000

<210> 1655

<400> 1655

000

<210> 1656

<400> 1656

000

<210> 1657

<400> 1657

000

<210> 1658

<400> 1658

000

<210> 1659

<400> 1659

000

<210> 1660

<400> 1660

000

<210> 1661

<400> 1661

000

<210> 1662

<

400> 1662

000

<210> 1663

<400> 1663

000

<210> 1664

<400> 1664

000

<210> 1665

<400> 1665

000

<210> 1666

<400> 1666

000

<210> 1667

<400> 1667

000

<210> 1668

<400> 1668

000

<210> 1669

<400> 1669

000

<210> 1670

<400> 1670

000

<210> 1671

<400> 1671

000

<210> 1672

<400> 1672

000

<210> 1673

<400> 1673

000

<210> 1674

<400> 1674

000

<210> 1675

<400> 1675

000

<210> 1676

<400> 1676

000

<210> 1677

<400> 1677

000

<210> 1678

<400

> 1678

000

<210> 1679

<400> 1679

000

<210> 1680

<400> 1680

000

<210> 1681

<400> 1681

000

<210> 1682

<400> 1682

000

<210> 1683

<400> 1683

000

<210> 1684

<400> 1684

000

<210> 1685

<400> 1685

000

<210> 1686

<400> 1686

000

<210> 1687

<400> 1687

000

<210> 1688

<400> 1688

000

<210> 1689

<400> 1689

000

<210> 1690

<400> 1690

000

<210> 1691

<400> 1691

000

<210> 1692

<400> 1692

000

<210> 1693

<400> 1693

000

<210> 1694

<400>

1694

000

<210> 1695

<400> 1695

000

<210> 1696

<400> 1696

000

<210> 1697

<400> 1697

000

<210> 1698

<400> 1698

000

<210> 1699

<400> 1699

000

<210> 1700

<400> 1700

000

<210> 1701

<400> 1701

000

<210> 1702

<400> 1702

000

<210> 1703

<400> 1703

000

<210> 1704

<400> 1704

000

<210> 1705

<400> 1705

000

<210> 1706

<400> 1706

000

<210> 1707

<400> 1707

000

<210> 1708

<400> 1708

000

<210> 1709

<400> 1709

000

<210> 1710

<400> 1710

000

<210> 1711

<400> 1711

000

<210> 1712

<400> 1712

000

<210> 1713

<400> 1713

000

<210> 1714

<400> 1714

000

<210> 1715

<400> 1715

000

<210> 1716

<400> 1716

000

<210> 1717

<400> 1717

000

<210> 1718

<400> 1718

000

<210> 1719

<400> 1719

000

<210> 1720

<400> 1720

000

<210> 1721

<400> 1721

000

<210> 1722

<400> 1722

000

<210> 1723

<400> 1723

000

<210> 1724

<400> 1724

000

<210> 1725

<400> 1725

000

<210> 1726

<400> 1726

000

<210> 1727

<400> 1727

000

<210> 1728

<400> 1728

000

<210> 1729

<400> 1729

000

<210> 1730

<400> 1730

000

<210> 1731

<400> 1731

000

<210> 1732

<400> 1732

000

<210> 1733

<400> 1733

000

<210> 1734

<400> 1734

000

<210> 1735

<400> 1735

000

<210> 1736

<400> 1736

000

<210> 1737

<400> 1737

000

<210> 1738

<400> 1738

000

<210> 1739

<400> 1739

000

<210> 1740

<400> 1740

000

<210> 1741

<400> 1741

000

<210> 1742

<400> 1742

000

<

210> 1743

<400> 1743

000

<210> 1744

<400> 1744

000

<210> 1745

<400> 1745

000

<210> 1746

<400> 1746

000

<210> 1747

<400> 1747

000

<210> 1748

<400> 1748

000

<210> 1749

<400> 1749

000

<210> 1750

<400> 1750

000

<210> 1751

<400> 1751

000

<210> 1752

<400> 1752

000

<210> 1753

<400> 1753

000

<210> 1754

<400> 1754

000

<210> 1755

<400> 1755

000

<210> 1756

<400> 1756

000

<210> 1757

<400> 1757

000

<210> 1758

<400> 1758

000

<210

> 1759

<400> 1759

000

<210> 1760

<400> 1760

000

<210> 1761

<400> 1761

000

<210> 1762

<400> 1762

000

<210> 1763

<400> 1763

000

<210> 1764

<400> 1764

000

<210> 1765

<400> 1765

000

<210> 1766

<400> 1766

000

<210> 1767

<400> 1767

000

<210> 1768

<400> 1768

000

<210> 1769

<400> 1769

000

<210> 1770

<400> 1770

000

<210> 1771

<400> 1771

000

<210> 1772

<400> 1772

000

<210> 1773

<400> 1773

000

<210> 1774

<400> 1774

000

<210>

1775

<400> 1775

000

<210> 1776

<400> 1776

000

<210> 1777

<400> 1777

000

<210> 1778

<400> 1778

000

<210> 1779

<400> 1779

000

<210> 1780

<400> 1780

000

<210> 1781

<400> 1781

000

<210> 1782

<400> 1782

000

<210> 1783

<400> 1783

000

<210> 1784

<400> 1784

000

<210> 1785

<400> 1785

000

<210> 1786

<400> 1786

000

<210> 1787

<400> 1787

000

<210> 1788

<400> 1788

000

<210> 1789

<400> 1789

000

<210> 1790

<400> 1790

000

<210> 1791

<400> 1791

000

<210> 1792

<400> 1792

000

<210> 1793

<400> 1793

000

<210> 1794

<400> 1794

000

<210> 1795

<400> 1795

000

<210> 1796

<400> 1796

000

<210> 1797

<400> 1797

000

<210> 1798

<400> 1798

000

<210> 1799

<400> 1799

000

<210> 1800

<400> 1800

000

<210> 1801

<400> 1801

000

<210> 1802

<400> 1802

000

<210> 1803

<400> 1803

000

<210> 1804

<400> 1804

000

<210> 1805

<400> 1805

000

<210> 1806

<400> 1806

000

<210> 1807

<

400> 1807

000

<210> 1808

<400> 1808

000

<210> 1809

<400> 1809

000

<210> 1810

<400> 1810

000

<210> 1811

<400> 1811

000

<210> 1812

<400> 1812

000

<210> 1813

<400> 1813

000

<210> 1814

<400> 1814

000

<210> 1815

<400> 1815

000

<210> 1816

<400> 1816

000

<210> 1817

<400> 1817

000

<210> 1818

<400> 1818

000

<210> 1819

<400> 1819

000

<210> 1820

<400> 1820

000

<210> 1821

<400> 1821

000

<210> 1822

<400> 1822

000

<210> 1823

<400

> 1823

000

<210> 1824

<400> 1824

000

<210> 1825

<400> 1825

000

<210> 1826

<400> 1826

000

<210> 1827

<400> 1827

000

<210> 1828

<400> 1828

000

<210> 1829

<400> 1829

000

<210> 1830

<400> 1830

000

<210> 1831

<400> 1831

000

<210> 1832

<400> 1832

000

<210> 1833

<400> 1833

000

<210> 1834

<400> 1834

000

<210> 1835

<400> 1835

000

<210> 1836

<400> 1836

000

<210> 1837

<400> 1837

000

<210> 1838

<400> 1838

000

<210> 1839

<400>

1839

000

<210> 1840

<400> 1840

000

<210> 1841

<400> 1841

000

<210> 1842

<400> 1842

000

<210> 1843

<400> 1843

000

<210> 1844

<400> 1844

000

<210> 1845

<400> 1845

000

<210> 1846

<400> 1846

000

<210> 1847

<400> 1847

000

<210> 1848

<400> 1848

000

<210> 1849

<400> 1849

000

<210> 1850

<400> 1850

000

<210> 1851

<400> 1851

000

<210> 1852

<400> 1852

000

<210> 1853

<400> 1853

000

<210> 1854

<400> 1854

000

<210> 1855

<400> 1855

000

<210> 1856

<400> 1856

000

<210> 1857

<400> 1857

000

<210> 1858

<400> 1858

000

<210> 1859

<400> 1859

000

<210> 1860

<400> 1860

000

<210> 1861

<400> 1861

000

<210> 1862

<400> 1862

000

<210> 1863

<400> 1863

000

<210> 1864

<400> 1864

000

<210> 1865

<400> 1865

000

<210> 1866

<400> 1866

000

<210> 1867

<400> 1867

000

<210> 1868

<400> 1868

000

<210> 1869

<400> 1869

000

<210> 1870

<400> 1870

000

<210> 1871

<400> 1871

000

<210> 1872

<400> 1872

000

<210> 1873

<400> 1873

000

<210> 1874

<400> 1874

000

<210> 1875

<400> 1875

000

<210> 1876

<400> 1876

000

<210> 1877

<400> 1877

000

<210> 1878

<400> 1878

000

<210> 1879

<400> 1879

000

<210> 1880

<400> 1880

000

<210> 1881

<400> 1881

000

<210> 1882

<400> 1882

000

<210> 1883

<400> 1883

000

<210> 1884

<400> 1884

000

<210> 1885

<400> 1885

000

<210> 1886

<400> 1886

000

<210> 1887

<400> 1887

000

<

210> 1888

<400> 1888

000

<210> 1889

<400> 1889

000

<210> 1890

<400> 1890

000

<210> 1891

<400> 1891

000

<210> 1892

<400> 1892

000

<210> 1893

<400> 1893

000

<210> 1894

<400> 1894

000

<210> 1895

<400> 1895

000

<210> 1896

<400> 1896

000

<210> 1897

<400> 1897

000

<210> 1898

<400> 1898

000

<210> 1899

<400> 1899

000

<210> 1900

<400> 1900

000

<210> 1901

<400> 1901

000

<210> 1902

<400> 1902

000

<210> 1903

<400> 1903

000

<210

> 1904

<400> 1904

000

<210> 1905

<400> 1905

000

<210> 1906

<400> 1906

000

<210> 1907

<400> 1907

000

<210> 1908

<400> 1908

000

<210> 1909

<400> 1909

000

<210> 1910

<400> 1910

000

<210> 1911

<400> 1911

000

<210> 1912

<400> 1912

000

<210> 1913

<400> 1913

000

<210> 1914

<400> 1914

000

<210> 1915

<400> 1915

000

<210> 1916

<400> 1916

000

<210> 1917

<400> 1917

000

<210> 1918

<400> 1918

000

<210> 1919

<400> 1919

000

<210>

1920

<400> 1920

000

<210> 1921

<400> 1921

000

<210> 1922

<400> 1922

000

<210> 1923

<400> 1923

000

<210> 1924

<400> 1924

000

<210> 1925

<400> 1925

000

<210> 1926

<400> 1926

000

<210> 1927

<400> 1927

000

<210> 1928

<400> 1928

000

<210> 1929

<400> 1929

000

<210> 1930

<400> 1930

000

<210> 1931

<400> 1931

000

<210> 1932

<400> 1932

000

<210> 1933

<400> 1933

000

<210> 1934

<400> 1934

000

<210> 1935

<400> 1935

000

<210> 1936

<400> 1936

000

<210> 1937

<400> 1937

000

<210> 1938

<400> 1938

000

<210> 1939

<400> 1939

000

<210> 1940

<400> 1940

000

<210> 1941

<400> 1941

000

<210> 1942

<400> 1942

000

<210> 1943

<400> 1943

000

<210> 1944

<400> 1944

000

<210> 1945

<400> 1945

000

<210> 1946

<400> 1946

000

<210> 1947

<400> 1947

000

<210> 1948

<400> 1948

000

<210> 1949

<400> 1949

000

<210> 1950

<400> 1950

000

<210> 1951

<400> 1951

000

<210> 1952

<

400> 1952

000

<210> 1953

<400> 1953

000

<210> 1954

<400> 1954

000

<210> 1955

<400> 1955

000

<210> 1956

<400> 1956

000

<210> 1957

<400> 1957

000

<210> 1958

<400> 1958

000

<210> 1959

<400> 1959

000

<210> 1960

<400> 1960

000

<210> 1961

<400> 1961

000

<210> 1962

<400> 1962

000

<210> 1963

<400> 1963

000

<210> 1964

<400> 1964

000

<210> 1965

<400> 1965

000

<210> 1966

<400> 1966

000

<210> 1967

<400> 1967

000

<210> 1968

<400

> 1968

000

<210> 1969

<400> 1969

000

<210> 1970

<400> 1970

000

<210> 1971

<400> 1971

000

<210> 1972

<400> 1972

000

<210> 1973

<400> 1973

000

<210> 1974

<400> 1974

000

<210> 1975

<400> 1975

000

<210> 1976

<400> 1976

000

<210> 1977

<400> 1977

000

<210> 1978

<400> 1978

000

<210> 1979

<400> 1979

000

<210> 1980

<400> 1980

000

<210> 1981

<400> 1981

000

<210> 1982

<400> 1982

000

<210> 1983

<400> 1983

000

<210> 1984

<400>

1984

000

<210> 1985

<400> 1985

000

<210> 1986

<400> 1986

000

<210> 1987

<400> 1987

000

<210> 1988

<400> 1988

000

<210> 1989

<400> 1989

000

<210> 1990

<400> 1990

000

<210> 1991

<400> 1991

000

<210> 1992

<400> 1992

000

<210> 1993

<400> 1993

000

<210> 1994

<400> 1994

000

<210> 1995

<400> 1995

000

<210> 1996

<400> 1996

000

<210> 1997

<400> 1997

000

<210> 1998

<400> 1998

000

<210> 1999

<400> 1999

000

<210> 2000

<400> 2000

000

<210> 2001

<400> 2001

000

<210> 2002

<400> 2002

000

<210> 2003

<400> 2003

000

<210> 2004

<400> 2004

000

<210> 2005

<400> 2005

000

<210> 2006

<400> 2006

000

<210> 2007

<400> 2007

000

<210> 2008

<400> 2008

000

<210> 2009

<400> 2009

000

<210> 2010

<400> 2010

000

<210> 2011

<400> 2011

000

<210> 2012

<400> 2012

000

<210> 2013

<400> 2013

000

<210> 2014

<400> 2014

000

<210> 2015

<400> 2015

000

<210> 2016

<400> 2016

000

<210> 2017

<400> 2017

000

<210> 2018

<211> 723

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 2018

gaggtgcagt tggtcgaaag cgggggcggg cttgtgcagc ctggcggatc actgcggctg 60

tcctgcgcgg catcaggctt cacgttttct tcctacgcca tgtcctgggt gcgccaggcc 120

cctggaaagg gactggaatg ggtgtccgcg atttcggggt ccggcgggag cacctactac 180

gccgattccg tgaagggccg cttcactatc tcgcgggaca actccaagaa caccctctac 240

ctccaaatga atagcctgcg ggccgaggat accgccgtct actattgcgc taaggtcgtg 300

cgcgacggaa tggacgtgtg gggacagggt accaccgtga cagtgtcctc gggggggaggc 360

ggtagcggcg gaggaggaag cggtggtgga ggttccgaga ttgtgctgac tcaatcaccc 420

gcgaccctga gcctgtcccc cggcgaaagg gccactctgt cctgtcgggc cagccaatca 480

gtctcctcct cgtacctggc ctggtaccag cagaagccag gacaggctcc gagactcctt 540

atctatggcg catcctcccg cgccaccgga atcccggata ggttctcggg aaacggatcg 600

gggaccgact tcactctcac catctcccgg ctggaaccgg aggacttcgc cgtgtactac 660

tgccagcagt acggcagccc gcctagattc actttcggcc ccggcaccaa agtggacatc 720

aag 723

<210> 2019

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2019

Asn Tyr Asn Leu His

1 5

<210> 2020

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2020

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 2021

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2021

Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 2022

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2022

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
1 5

<210> 2023

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2023

Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp

1 5

<210> 2024

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2024

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn

1 5

<210> 2025

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2025

Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr

1 5

<210> 2026

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2026

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 2027

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2027

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn Leu His

1 5 10

<210> 2028

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 2028

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 2029

<211> 366

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 2029

caagtccaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaaac ctggagcatc cgtgaaagtg 60

tcttgcaaag cctccggcta caccttcacc aactacaacc tccattgggt cagacaggcc 120

cccggacaag gactcgaatg gatgggagcg atctacccgg gaaactacga caccagctac 180

aaccagaagt tcaagggccg cgtgactatg accgccgata agagcacctc caccgcctac 240

atggaactgt cctcgctgag gtccgaggac actgcggtgt actactgcgc ccgcgtggac 300

ttcggacact cacggtattg gtacttcgac gtctggggac agggcactac cgtgaccgtg 360

tcgagc 366

<210> 2030

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2030

Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn

1 5 10

<210> 2031

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2031

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 2032

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2032

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 2033

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2033

Thr Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 2034

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2034

Ala Thr Ser

1

<210> 2035

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2035

Trp Thr Phe Asn Pro Pro

1 5

<210> 2036

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2036

Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 2037

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2037

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile His

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 2038

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2038

gatatccagc tgactcagtc cccgtcattc ctgtccgcct ccgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccacttc ctccgtgtca agcatgaact ggtatcagca gaagcccggg 120

aaggccccaa agccgctgat tcacgcgacg tccaacctgg cttccggcgt gccgagccgg 180

ttctccggct cggggagcgg gactgagtac accctgacta tttcctcgct tcaacccgag 240

gactttgcta cctactactg ccaacagtgg accttcaatc ctccgacatt cggacagggt 300

accaagttgg aaatcaag 318

<210> 2039

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2039

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

130 135 140

Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg

145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn Trp

165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile His Ala Thr

180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe

210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245

<210> 2040

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2040

caagtccaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaaac ctggagcatc cgtgaaagtg 60

tcttgcaaag cctccggcta caccttcacc aactacaacc tccattgggt cagacaggcc 120

cccggacaag gactcgaatg gatgggagcg atctacccgg gaaactacga caccagctac 180

aaccagaagt tcaagggccg cgtgactatg accgccgata agagcacctc caccgcctac 240

atggaactgt cctcgctgag gtccgaggac actgcggtgt actactgcgc ccgcgtggac 300

ttcggacact cacggtattg gtacttcgac gtctggggac agggcactac cgtgaccgtg 360

tcgagcggcg gaggaggttc gggaggggggc ggatcagggg gcggcggcag cggtggaggg 420

ggctcggata tccagctgac tcagtccccg tcattcctgt ccgcctccgt gggagacaga 480

gtgaccatca cctgtcgggc cacttcctcc gtgtcaagca tgaactggta tcagcagaag 540

cccgggaagg ccccaaagcc gctgattcac gcgacgtcca acctggcttc cggcgtgccg 600

agccggttct ccggctcggg gagcgggact gagtacaccc tgactatttc ctcgcttcaa 660

cccgaggact ttgctaccta ctactgccaa cagtggacct tcaatcctcc gacattcgga 720

cagggtacca agttggaaat caag 744

<210> 2041

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2041

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Thr Asn Tyr Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser
65 70 75 80
Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp
115 120 125
Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
165 170 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val
180 185 190
Ser Ser Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro
195 200 205
Leu Ile His Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
210 215 220
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn
245 250 255
Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 2042

<

211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2042

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aacctggagc atccgtgaaa 120

gtgtcttgca aagcctccgg ctacaccttc accaactaca acctccattg ggtcagacag 180

gcccccggac aaggactcga atggatggga gcgatctacc cgggaaacta cgacaccagc 240

tacaaccaga agttcaaggg ccgcgtgact atgaccgccg ataagagcac ctccaccgcc 300

tacatggaac tgtcctcgct gaggtccgag gacactgcgg tgtactactg cgcccgcgtg 360

gacttcggac actcacggta ttggtacttc gacgtctggg gacagggcac taccgtgacc 420

gtgtcgagcg gcggaggagg ttcgggaggg ggcggatcag ggggcggcgg cagcggtgga 480

gggggctcgg atatccagct gactcagtcc ccgtcattcc tgtccgcctc cgtgggagac 540

agagtgacca tcacctgtcg ggccacttcc tccgtgtcaa gcatgaactg gtatcagcag 600

aagcccggga aggccccaaa gccgctgatt cacgcgacgt ccaacctggc ttccggcgtg 660

ccgagccggt tctccggctc ggggagcggg actgagtaca ccctgactat ttcctcgctt 720

caacccgagg actttgctac ctactactgc caacagtgga ccttcaatcc tccgacattc 780

ggacagggta ccaagttgga aatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 2043

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 2043
Ser Tyr Asn Met His
1 5

<210> 2044
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 2044
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 2045
<211> 13
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 2045
Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 2046
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2046

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 2047

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2047

Tyr Pro Gly Asn Gly Asp

1 5

<210> 2048

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2048

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn

1 5

<210> 2049

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2049

Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr

1 5

<210> 2050

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2050

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 2051

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2051

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His

1 5 10

<210> 2052

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2052

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 2053

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2053

caagtgcagc tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaaac ccggtgcttc agtgaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggtta caccttcacc tcctacaaca tgcactgggt ccgccaagcc 120

ccgggccagg gactcgaatg gatgggagcc atctaccctg gcaacgggga cacctcatac 180

aaccctaagt tcaagggcag agtgaccatg actgcggaca agtccactag aacagcgtac 240

atggagctga gcagcctgcg gtccgaggat actgccgtgt actactgcgc ccgctcctac 300

ttctacggaa gctcgtcgtg gtacttcgat gtctggggac agggcaccac tgtgactgtg 360

tcctcc 366

<210> 2054

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 2054
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His
1 5 10
<210> 2055
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 2055
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1 5
<210> 2056
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220
><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 2056
Ser Ser Ser Val Ser Ser
1 5
<210> 2057
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2057

Trp Ile Phe Asn Pro Pro

1 5

<210> 2058

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 2058

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Phe

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 2059

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 2059

gaaattgtgc tgactcagag ccccgccacc ctgagcttgt cccccgggga aagggcaacg 60

ctgtcatgcc gcgcctcgtc atccgtgtcc tccatgcatt ggtaccagca gaagccggga 120

caggcccctc ggccgctgat cttcgccacc tccaatctcg cttccggcat tccggcccgg 180

ttctcgggaa gcgggtcggg gaccgactat accctgacca tctctagcct tgaacctgag 240

gacgccgcgg tgtactattg tcaacagtgg atctttaacc ccccaacctt cggtggaggc 300

accaaagtgg agattaag 318

<210> 2060

<211> 248

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 2060

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile

130 135 140

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg

145 150 155 160

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His Trp

165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Phe Ala Thr

180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ala

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 2061

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2061

caagtgcagc tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaaac ccggtgcttc agtgaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggtta caccttcacc tcctacaaca tgcactgggt ccgccaagcc 120

ccgggccagg gactcgaatg gatgggagcc atctaccctg gcaacgggga cacctcatac 180

aaccctaagt tcaagggcag agtgaccatg actgcggaca agtccactag aacagcgtac 240

atggagctga gcagcctgcg gtccgaggat actgccgtgt actactgcgc ccgctcctac 300

ttctacggaa gctcgtcgtg gtacttcgat gtctggggac agggcaccac tgtgactgtg 360

tcctccggtg gcggaggctc gggcggaggc ggaagcggcg gcgggggatc gggaggagga 420

gggtccgaaa ttgtgctgac tcagagcccc gccaccctga gcttgtcccc cggggaaagg 480

gcaacgctgt catgccgcgc ctcgtcatcc gtgtcctcca tgcattggta ccagcagaag 540

ccgggacagg cccctcggcc gctgatcttc gccacctcca atctcgcttc cggcattccg 600

gcccggttct cgggaagcgg gtcggggacc gactataccc tgaccatctc tagccttgaa 660

cctgaggacg ccgcggtgta ctattgtcaa cagtggatct ttaacccccc aaccttcggt 720

ggaggcacca aagtggagat taag 744

<210> 2062

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2062

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser
65 70 75 80

Tyr Asn Pro Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Arg Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp
115 120 125

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu

165 170 175

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val

180 185 190

Ser Ser Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro

195 200 205

Leu Ile Phe Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe

210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

225 230 235 240

Glu Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn

245 250 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr

260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro

275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val

290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro

305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro

340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys

355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe

370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp

405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys

420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr

465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 2063

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2063

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aacccggtgc ttcagtgaaa 120

gtgtcctgca aggcctccgg ttacaccttc acctcctaca acatgcactg ggtccgccaa 180

gccccgggcc agggactcga atggatggga gccatctacc ctggcaacgg ggacacctca 240

tacaacccta agttcaaggg cagagtgacc atgactgcgg acaagtccac tagaacagcg 300

tacatggagc tgagcagcct gcggtccgag gatactgccg tgtactactg cgcccgctcc 360

tacttctacg gaagctcgtc gtggtacttc gatgtctggg gacagggcac cactgtgact 420

gtgtcctccg gtggcggagg ctcgggcgga ggcggaagcg gcggcggggg atcgggagga 480

ggagggtccg aaattgtgct gactcagagc cccgccaccc tgagcttgtc ccccggggaa 540

agggcaacgc tgtcatgccg cgcctcgtca tccgtgtcct ccatgcattg gtaccagcag 600

aagccgggac aggcccctcg gccgctgatc ttcgccacct ccaatctcgc ttccggcatt 660

ccggcccggt tctcgggaag cgggtcgggg accgactata ccctgaccat ctctagcctt 720

gaacctgagg acgccgcggt gtactattgt caacagtgga tctttaaccc cccaaccttc 780

ggtggaggca ccaaagtgga gattaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 2064

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2064

Asn Tyr Trp Met His

1 5

<210> 2065

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2065

Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 2066

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2066

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 2067

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2067

Thr Pro Thr Thr Gly Tyr

1 5

<210> 2068

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2068

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 2069

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2069

Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro

1 5

<210> 2070

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2070

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 2071

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2071

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His

1 5 10

<210> 2072

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2072

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2073

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2073

caagtgcaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaaac caggcgcatc cgtgaaagtc 60

tcctgcaaag cctccggcta cacattcact aactattgga tgcattgggt gcgccaggcc 120

ccgggacagg ggctggagtg gatggggttc attaccccta ccaccggcta ccctgagtac 180

aaccagaagt tcaaggatag ggtcaccatg accgctgaca agtccacctc caccgcgtac 240

atggaactgt catcgctccg gtccgaggat accgcggtgt actactgcgc ccggagaaaa 300

gtcggaaagg gagtgtatta cgccttggac tactggggac aggggactac cgtgaccgtg 360

tcgagc 366

<210> 2074

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2074

Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 2075

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2075

Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp

1 5

<210> 2076

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2076

Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 2077

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2077

Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

1 5

<210> 2078

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2078

Asn Thr Lys

1

<210> 2079

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2079

Phe Trp Ser Ser Pro Trp

1 5

<210> 2080

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2080

Gly Asn Ile His Asn Tyr

1 5

<210> 2081

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 2081

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 2082

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2082

gacatccaga tgacccagtc cccgtcaagc cttagcgcct ccgtgggcga ccgcgtgacc 60

attacttgtc gggcgtcggg aaacatccac aactacctcg cctggtacca gcagaagccg 120

ggaaaggtcc ccaagctgct gatctacaat accaagactc tggccgacgg agtgccttcc 180

cgcttttccg gttcgggaag cgggactgac tacaccctga ctatctcctc gctgcaaccc 240

gaagatgtgg ctacgtacta ctgccagcac ttctggtcct ctccctggac cttcggcggt 300

ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 2083

<211> 249

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2083

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
130 135 140
Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
145 150 155 160
Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn
180 185 190
Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205
Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
210 215 220
Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 2084
<211> 747
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"
<400> 2084
caagtgcaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaaac caggcgcatc cgtgaaagtc 60
tcctgcaaag cctccggcta cacattcact aactattgga tgcattgggt gcgccaggcc 120
ccgggacagg ggctggagtg gatggggttc attaccccta ccaccggcta ccctgagtac 180

aaccagaagt tcaaggatag ggtcaccatg accgctgaca agtccacctc caccgcgtac 240

atggaactgt catcgctccg gtccgaggat accgcggtgt actactgcgc ccggagaaaa 300

gtcggaaagg gagtgtatta cgccttggac tactggggac aggggactac cgtgaccgtg 360

tcgagcggtg gaggcggctc cggcggagga ggaagcgggg gaggcggttc agggggcgga 420

ggaagcgaca tccagatgac ccagtccccg tcaagcctta gcgcctccgt gggcgaccgc 480

gtgaccatta cttgtcgggc gtcgggaaac atccacaact acctcgcctg gtaccagcag 540

aagccgggaa aggtccccaa gctgctgatc tacaatacca agactctggc cgacggagtg 600

ccttcccgct tttccggttc gggaagcggg actgactaca ccctgactat ctcctcgctg 660

caacccgaag atgtggctac gtactactgc cagcacttct ggtcctctcc ctggaccttc 720

ggcggtggca ctaaggtcga gattaag 747

<210> 2085

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2085

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45
Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu
65 70 75 80
Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser

85 90 95
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr

115 120 125

Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala

165 170 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile

180 185 190

His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys

195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg

210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser

225 230 235 240

Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser

245 250 255

Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr

260 265 270

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln

275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala

290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala

305 310 315 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr

325 330 335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln

340 345 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
355 360 365

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
370 375 380

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu

405 410 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
420 425 430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
435 440 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp

465 470 475 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 2086

<211> 1479

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 2086

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aaccaggcgc atccgtgaaa 120

gtctcctgca aagcctccgg ctacacattc actaactatt ggatgcattg ggtgcgccag 180

gccccgggac aggggctgga gtggatgggg ttcattaccc ctaccaccgg ctaccctgag 240

tacaaccaga agttcaagga tagggtcacc atgaccgctg acaagtccac ctccaccgcg 300

tacatggaac tgtcatcgct ccggtccgag ataccgcgg tgtactactg cgcccggaga 360

aaagtcggaa agggagtgta ttacgccttg gactactggg gacaggggac taccgtgacc 420

gtgtcgagcg gtggaggcgg ctccggcgga ggaggaagcg ggggaggcgg ttcaggggggc 480

ggaggaagcg acatccagat gacccagtcc ccgtcaagcc ttagcgcctc cgtgggcgac 540

cgcgtgacca ttacttgtcg ggcgtcggga aacatccaca actacctcgc ctggtaccag 600

cagaagccgg gaaaggtccc caagctgctg atctacaata ccaagactct ggccgacgga 660

gtgccttccc gcttttccgg ttcgggaagc gggactgact acaccctgac tatctcctcg 720

ctgcaacccg aagatgtggc tacgtactac tgccagcact tctggtcctc tccctggacc 780

ttcggcggtg gcactaaggt cgagattaag accactaccc cagcaccgag gccacccacc 840

ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca 900

gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc 960

cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag 1020

cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact 1080

actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa 1140

ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat gctccagcct accagcaggg gcagaaccag 1200

ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga 1260

ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac 1320

aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa 1380

cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg taccagggac tcagcaccgc caccaaggac 1440

acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg ccgcctcgg 1479

<210> 2087

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2087

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2088

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2088

caagtccaac tcgtccaatc aggagcagaa gtcaagaagc ccggaagctc tgtcaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggtta caccttcacc aactattgga tgcactgggt cagacaggcc 120

ccgggacagg gcttggaatg gatgggtttc atcactccaa ccaccggtta cccggagtac 180

aaccagaagt ttaaggaccg cgtgaccatt actgccgaca agtccacgag caccgcttac 240

atggaactta gcagcctgcg gtccgaggac actgccgtgt attactgcgc gcggaggaag 300

gtcggaaagg gagtgtacta cgcactggac tactggggcc agggaaccac cgtgactgtg 360

tcctcc 366

<210> 2089

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2089

gatattcaga tgacccagtc cccttcatcc ctgagcgcct cagtgggcga tagagtgacc 60

atcacttgtc gcgcctcggg caatatccac aactacctcg cctggtacca gcagaagccg 120

ggaaaagtgc ctaagctgct gatctacaac actaagaccc tggcggatgg agtgcccagc 180

cggttctccg gctccggcag cggcacagac tacaccctca ccatctcctc gctgcaacca 240

gaggacgtgg ctacctacta ctgccagcat ttctggtcgt ccccctggac tttcggaggg 300

gggaccaaag tggagattaa g 321

<210> 2090

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2090

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

130 135 140

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg

145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn

180 185 190

Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly

195 200 205

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp

210 215 220

Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr Phe

225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 2091

<211> 747

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2091

caagtccaac tcgtccaatc aggagcagaa gtcaagaagc ccggaagctc tgtcaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggtta caccttcacc aactattgga tgcactgggt cagacaggcc 120

ccgggacagg gcttggaatg gatgggtttc atcactccaa ccaccggtta cccggagtac 180

aaccagaagt ttaaggaccg cgtgaccatt actgccgaca agtccacgag caccgcttac 240

atggaactta gcagcctgcg gtccgaggac actgccgtgt attactgcgc gcggaggaag 300

gtcggaaagg gagtgtacta cgcactggac tactggggcc agggaaccac cgtgactgtg 360

tcctccggtg gcggagggtc gggaggggggg ggctcgggag gaggagggtc cgggggcggt 420

ggctcagata ttcagatgac ccagtcccct tcatccctga gcgcctcagt gggcgataga 480

gtgaccatca cttgtcgcgc ctcgggcaat atccacaact acctcgcctg gtaccagcag 540

aagccgggaa aagtgcctaa gctgctgatc tacaacacta agaccctggc ggatggagtg 600

cccagccggt tctccggctc cggcagcggc acagactaca ccctcaccat ctcctcgctg 660

caaccagagg acgtggctac ctactactgc cagcatttct ggtcgtcccc ctggactttc 720

ggaggggggga ccaaagtgga gattaag 747

<210> 2092

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2092

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr
115 120 125

Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala

165 170 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile

180 185 190

His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys

195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg

210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser

225 230 235 240

Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser

245 250 255

Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr

260 265 270

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln

275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala

290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala

305 310 315 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr

325 330 335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln

340 345 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser

355 360 365

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys

370 375 380

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln

385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu

405 410 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg

420 425 430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met

435 440 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly

450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp

465 470 475 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 2093

<211> 1479

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2093

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca atcaggagca gaagtcaaga agcccggaag ctctgtcaaa 120

gtgtcctgca aggcctccgg ttacaccttc accaactatt ggatgcactg ggtcagacag 180

gccccgggac agggcttgga atggatgggt ttcatcactc caaccaccgg ttacccggag 240

tacaaccaga agtttaagga ccgcgtgacc attactgccg acaagtccac gagcaccgct 300

tacatggaac ttagcagcct gcggtccgag gacactgccg tgtattactg cgcgcggagg 360

aaggtcggaa agggagtgta ctacgcactg gactactggg gccagggaac caccgtgact 420

gtgtcctccg gtggcggagg gtcgggaggg gggggctcgg gaggaggagg gtccgggggc 480

ggtggctcag atattcagat gacccagtcc ccttcatccc tgagcgcctc agtgggcgat 540

agagtgacca tcacttgtcg cgcctcgggc aatatccaca actacctcgc ctggtaccag 600

cagaagccgg gaaaagtgcc taagctgctg atctacaaca ctaagaccct ggcggatgga 660

gtgcccagcc ggttctccgg ctccggcagc ggcacagact acaccctcac catctcctcg 720

ctgcaaccag aggacgtggc tacctactac tgccagcatt tctggtcgtc cccctggact 780

ttcggagggg ggaccaaagt ggagattaag accactaccc cagcaccgag gccacccacc 840

ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca 900

gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc 960

cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag 1020

cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact 1080

actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa 1140

ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat gctccagcct accagcaggg gcagaaccag 1200

ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga 1260

ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac 1320

aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa 1380

cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg taccagggac tcagcaccgc caccaaggac 1440

acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg ccgcctcgg 1479

<210> 2094

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2094

caagtccaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaaac ccggagcttc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctccggtta cacctttacg aactactgga tgcattgggt gcgccaggcc 120

ccgggacagg ggctggaatg gatgggcttc attaccccca ccaccggata ccccgagtac 180

aatcagaagt tcaaggaccg ggtcaccatg accgccgaca agtcaacctc tactgcttac 240

atggagctgt ccagcctgcg gtcggaagat accgccgtgt attactgcgc gagaaggaaa 300

gtcggaaagg gagtgtacta tgccctggac tactggggac aggggaccac tgtgactgtg 360

tcaagc 366

<210> 2095

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2095

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile

35 40 45

Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 2096

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2096

gcgatccgca tgacccagag cccgttctcc ctgtccgcgt ccgtggggga ccgcgtgact 60

atcacgtgtc gggcctccgg gaacatccac aactacctcg catggtacca gcagaagccg 120

gccaaggccc ctaagttgtt catctacaac accaagactc ttgccgacgg agtgccgtcc 180

cggtttagcg gaagcggttc cggcaccgac tacaccctga ctatctcgag cctgcaacca 240

gaagatttcg ccacttacta ctgccagcac ttctggtcgt ccccttggac attcggcggc 300

ggcaccaagg tcgagattaa g 321

<210> 2097

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 2097

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ile
130 135 140

Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile Tyr Asn
180 185 190

Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205
Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
210 215 220
Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr Phe
225 230 235 240
Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 2098

<211> 747

<212> DNA

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2098

caagtccaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaaac ccggagcttc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctccggtta cacctttacg aactactgga tgcattgggt gcgccaggcc 120

ccgggacagg ggctggaatg gatgggcttc attaccccca ccaccggata ccccgagtac 180

aatcagaagt tcaaggaccg ggtcaccatg accgccgaca agtcaacctc tactgcttac 240

atggagctgt ccagcctgcg gtcggaagat accgccgtgt attactgcgc gagaaggaaa 300

gtcggaaagg gagtgtacta tgccctggac tactggggac aggggaccac tgtgactgtg 360

tcaagcggag gcggaggctc gggggcggga ggttcgggcg gaggaggatc aggggcggc 420

ggttccgcga tccgcatgac ccagagcccg ttctccctgt ccgcgtccgt gggggaccgc 480

gtgactatca cgtgtcgggc ctccgggaac atccacaact acctcgcatg gtaccagcag 540

aagccggcca aggcccctaa gttgttcatc tacaacacca agactcttgc cgacggagtg 600

ccgtcccggt ttagcggaag cggttccggc accgactaca ccctgactat ctcgagcctg 660

caaccagaag atttcgccac ttactactgc cagcacttct ggtcgtcccc ttggacattc 720

ggcggcggca ccaaggtcga gattaag 747

<210> 2099

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2099

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45
Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu
65 70 75 80
Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr
115 120 125
Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala
165 170 175
Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile
180 185 190

```
His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys
        195                 200                 205
Leu Phe Ile Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg
    210                 215                 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
225                 230                 235                 240
Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser
                245                 250                 255
Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr
            260                 265                 270
Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
        275                 280                 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
    290                 295                 300
Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305                 310                 315                 320
Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
                325                 330                 335
Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
            340                 345                 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
        355                 360                 365
Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
    370                 375                 380
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
385                 390                 395                 400
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
                405                 410                 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
            420                 425                 430
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
```

435 440 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly

450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp

465 470 475 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 2100

<211> 1479

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2100

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aacccggagc ttccgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcctccgg ttacaccttt acgaactact ggatgcattg ggtgcgccag 180

gccccgggac aggggctgga atggatgggc ttcattaccc ccaccaccgg ataccccgag 240

tacaatcaga agttcaagga ccgggtcacc atgaccgccg acaagtcaac ctctactgct 300

tacatggagc tgtccagcct gcggtcggaa gataccgccg tgtattactg cgcgagaagg 360

aaagtcggaa agggagtgta ctatgccctg gactactggg gacaggggac cactgtgact 420

gtgtcaagcg gaggcggagg ctcgggggggc ggaggttcgg gcggaggagg atcaggggggc 480

ggcggttccg cgatccgcat gacccagagc ccgttctccc tgtccgcgtc cgtgggggac 540

cgcgtgacta tcacgtgtcg ggcctccggg aacatccaca actacctcgc atggtaccag 600

cagaagccgg ccaaggcccc taagttgttc atctacaaca ccaagactct tgccgacgga 660

gtgccgtccc ggtttagcgg aagcggttcc ggcaccgact acaccctgac tatctcgagc 720

ctgcaaccag aagatttcgc cacttactac tgccagcact tctggtcgtc cccttggaca 780

ttcggcggcg gcaccaaggt cgagattaag accactaccc cagcaccgag gccacccacc 840

ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca 900

gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc 960

cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag 1020

cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact 1080
actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa 1140
ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat gctccagcct accagcaggg gcagaaccag 1200
ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga 1260
ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac 1320
aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa 1380
cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg taccagggac tcagcaccgc caccaaggac 1440

acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg ccgcctcgg 1479

<210> 2101
<211> 366
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 2101

caagtccaac tcgtccaaag cggtgcagaa gtcaagaagc ccggttcctc cgtgaaagtg 60
tcctgcaaag cctcgggcta caccttcact aattactgga tgcattgggt ccgccaggcg 120
cccggacagg gattggaatg gatggggttc atcacgccga ccaccggata cccggagtac 180
aaccagaagt tcaaggacag agtgaccatt accgccgata agtccacctc caccgcttac 240

atggagctct cctcactgcg gtccgaagat acagccgtgt actattgtgc tcgccggaaa 300
gtcggaaagg gagtgtacta cgccctggac tattggggcc agggcaccac cgtgaccgtg 360
tcctcg 366

<210> 2102
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 2102

gccattagga tgactcagtc ccctttctcc ctctccgcga gcgtgggcga ccgcgtgacg 60

atcacttgcc gggcctcggg gaacattcac aactacctgg cctggtacca gcagaagccg 120

gccaaggccc ctaagctgtt catctacaac accaagaccc ttgcggacgg agtgccatcg 180

agattttccg gctcgggctc tgggaccgat tacactctga ctatctcaag cctgcaacct 240

gaggacttcg ccacttacta ctgccagcac ttctggagca gcccctggac tttcggtggc 300

gggaccaagg tcgaaatcaa g 321

<210> 2103

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2103

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ile

130 135 140

Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg

145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile Tyr Asn

180 185 190

Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly

195 200 205

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp

210 215 220

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr Phe

225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 2104

<211> 747

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 2104

caagtccaac tcgtccaaag cggtgcagaa gtcaagaagc ccggttcctc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctcgggcta caccttcact aattactgga tgcattgggt ccgccaggcg 120

cccggacagg gattggaatg gatggggttc atcacgccga ccaccggata cccggagtac 180

aaccagaagt tcaaggacag agtgaccatt accgccgata agtccacctc caccgcttac 240

atggagctct cctcactgcg gtccgaagat acagccgtgt actattgtgc tcgccggaaa 300

gtcggaaagg gagtgtacta cgccctggac tattggggcc agggcaccac cgtgaccgtg 360

tcctcgggag gaggggttc gggcggaggc ggctccggtg gaggcggaag cggaggggc 420

ggatcagcca ttaggatgac tcagtcccct ttctccctct ccgcgagcgt gggcgaccgc 480

gtgacgatca cttgccgggc ctcggggaac attcacaact acctggcctg gtaccagcag 540

aagccggcca aggcccctaa gctgttcatc tacaacacca agacccttgc ggacggagtg 600

ccatcgagat tttccggctc gggctctggg accgattaca ctctgactat ctcaagcctg 660

caacctgagg acttcgccac ttactactgc cagcacttct ggagcagccc ctggactttc 720

ggtggcggga ccaaggtcga aatcaag 747

<210> 2105

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2105

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr
115 120 125

Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala
165 170 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile
180 185 190
His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys
195 200 205
Leu Phe Ile Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg
210 215 220
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
225 230 235 240

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser
245 250 255
Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr
260 265 270
Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
275 280 285
Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305 310 315 320
Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
325 330 335
Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
340 345 350
Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
355 360 365

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
370 375 380
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
385 390 395 400
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu

405 410 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg

420 425 430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met

435 440 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly

450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp

465 470 475 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 2106

<211> 1479

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2106

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca aagcggtgca gaagtcaaga agcccggttc ctccgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcctcggg ctacaccttc actaattact ggatgcattg ggtccgccag 180

gcgcccggac agggattgga atggatgggg ttcatcacgc cgaccaccgg atacccggag 240

tacaaccaga agttcaagga cagagtgacc attaccgccg ataagtccac ctccaccgct 300

tacatggagc tctcctcact gcggtccgaa gatacagccg tgtactattg tgctcgccgg 360

aaagtcggaa agggagtgta ctacgccctg gactattggg gccagggcac caccgtgacc 420

gtgtcctcgg gaggaggggg ttcgggcgga ggcggctccg gtggaggcgg aagcggaggg 480

ggcggatcag ccattaggat gactcagtcc cctttctccc tctccgcgag cgtgggcgac 540

cgcgtgacga tcacttgccg ggcctcgggg aacattcaca actacctggc ctggtaccag 600

cagaagccgg ccaaggcccc taagctgttc atctacaaca ccaagaccct tgcggacgga 660

gtgccatcga gattttccgg ctcgggctct gggaccgatt acactctgac tatctcaagc 720

ctgcaacctg aggacttcgc cacttactac tgccagcact tctggagcag cccctggact 780

ttcggtggcg ggaccaaggt cgaaatcaag accactaccc cagcaccgag gccacccacc 840

ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca 900

gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc 960

cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag 1020

cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact 1080

actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa 1140

ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat gctccagcct accagcaggg gcagaaccag 1200

ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga 1260

ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac 1320

aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa 1380

cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg taccagggac tcagcaccgc caccaaggac 1440

acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg ccgcctcgg 1479

<210> 2107

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2107

caagtccaac tcgtccaatc cggtgcagaa gtcaagaaac ccggtgcatc cgtgaaagtg 60

tcatgcaaag cctccgggta caccttcact aactacaacc tccactgggt ccgccaggcc 120

ccgggacagg gactggagtg gatgggggcc atctacccgg gaaactacga cacttcatac 180

aaccagaagt tcaagggcag agtgaccatg actgccgaca agagcacatc gaccgcctac 240

atggaactca gctccctgcg ctccgaggat actgccgtct actactgtgc ccgggtggac 300

ttcggccact cccggtattg gtatttcgat gtctggggac agggaaccac cgtgactgtg 360

tccagc 366

<210> 2108

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2108

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile His
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 2109

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2109

gaaatcgtgc tgacccagtc ccctgcgact ctgagcctga gccctgggga acgcgccact 60

ttgtcatgcc gggccacctc ctccgtgtcc tccatgaact ggtaccagca gaagcccgga 120

caggctccgc ggccgctgat ccatgccacc tccaacctgg ccagcggcat tcccgcgagg 180

ttttccggct cgggctctgg taccgactac accctgacca tctcgagcct tgagccagaa 240

gatgctgcgg tgtactactg ccaacagtgg accttcaatc cgcctacgtt cggacagggg 300

accaagctgg agattaag 318

<210> 2110

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2110

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
130 135 140

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
145 150 155 160

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile His Ala Thr
180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ala

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245

<210> 2111

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2111

caagtccaac tcgtccaatc cggtgcagaa gtcaagaaac ccggtgcatc cgtgaaagtg 60

tcatgcaaag cctccgggta caccttcact aactacaacc tccactgggt ccgccaggcc 120

ccgggacagg gactggagtg gatgggggcc atctacccgg gaaactacga cacttcatac 180

aaccagaagt tcaagggcag agtgaccatg actgccgaca agagcacatc gaccgcctac 240

atggaactca gctccctgcg ctccgaggat actgccgtct actactgtgc ccgggtggac 300

ttcggccact cccggtattg gtatttcgat gtctggggac agggaaccac cgtgactgtg 360

tccagcgggg gcggaggatc gggtggcgga ggttcggggg gaggaggatc aggcggcggc 420

ggatcggaaa tcgtgctgac ccagtcccct gcgactctga gcctgagccc tggggaacgc 480

gccactttgt catgccgggc cacctcctcc gtgtcctcca tgaactggta ccagcagaag 540

cccggacagg ctccgcggcc gctgatccat gccacctcca acctggccag cggcattccc 600

gcgaggtttt ccggctcggg ctctggtacc gactacaccc tgaccatctc gagccttgag 660

ccagaagatg ctgcggtgta ctactgccaa cagtggacct tcaatccgcc tacgttcgga 720

caggggacca agctggagat taag 744

<210> 2112

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 2112

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45
Thr Phe Thr Asn Tyr Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser
65 70 75 80
Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp
115 120 125

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
165 170 175
Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val
180 185 190

Ser Ser Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro
195 200 205

Leu Ile His Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe
210 215 220
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240
Glu Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn
245 250 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300
His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365
Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr

465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 2113

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 2113

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca atccggtgca gaagtcaaga aacccggtgc atccgtgaaa 120

gtgtcatgca aagcctccgg gtacaccttc actaactaca acctccactg ggtccgccag 180

gccccgggac agggactgga gtggatgggg gccatctacc cgggaaacta cgacacttca 240

tacaaccaga agttcaaggg cagagtgacc atgactgccg acaagagcac atcgaccgcc 300

tacatggaac tcagctccct gcgctccgag gatactgccg tctactactg tgcccgggtg 360

gacttcggcc actcccggta ttggtatttc gatgtctggg gacagggaac caccgtgact 420

gtgtccagcg ggggcggagg atcgggtggc ggaggttcgg ggggaggagg atcaggcggc 480

ggcggatcgg aaatcgtgct gacccagtcc cctgcgactc tgagcctgag ccctggggaa 540

cgcgccactt tgtcatgccg ggccacctcc tccgtgtcct ccatgaactg gtaccagcag 600

aagcccggac aggctccgcg gccgctgatc catgccacct ccaacctggc cagcggcatt 660

cccgcgaggt tttccggctc gggctctggt accgactaca ccctgaccat ctcgagcctt 720

gagccagaag atgctgcggt gtactactgc caacagtgga ccttcaatcc gcctacgttc 780

ggacagggga ccaagctgga gattaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 2114

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2114

caagtccaac tcgtccagtc gggagcagaa gtcaagaagc ccggatcatc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctcaggcta cacctttacc aactacaact tgcactgggt cagacaggcc 120

ccgggacagg gcctggagtg gatgggcgcc atctaccccg gaaactatga cacctcgtac 180

aaccagaagt tcaagggtcg cgtgactatc acggctgaca agtccactag caccgcgtac 240

atggaacttt cctcactgcg gtccgaggat actgcggtgt actactgcgc ccgggtggac 300

ttcggacact cgagatattg gtacttcgat gtctggggac aggggaccac cgtgactgtg 360

tcctcc 366

<210> 2115

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2115

gaaattgtgc tgacccagtc tcccgcaacc ctgtccctga gccctggaga gcgcgccacc 60

ctgtcctgcc gggccacatc ctccgtgtcg tccatgaact ggtaccagca gaagcccggc 120

caagccccga ggcctctgat tcatgctacc tcaaatctgg ccagcggaat cccggcgcgc 180

ttctccggct cgggcagcgg tactgactac actctcacca tctcgtccct cgaaccggag 240

gacgccgccg tctactactg tcagcagtgg accttcaacc cacctacttt cggacaaggg 300

accaagctgg agatcaag 318

<210> 2116

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2116

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser

<210> 2117

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2117

caagtccaac tcgtccagtc gggagcagaa gtcaagaagc ccggatcatc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctcaggcta cacctttacc aactacaact tgcactgggt cagacaggcc 120

ccgggacagg gcctggagtg gatgggcgcc atctaccccg gaaactatga cacctcgtac 180

aaccagaagt tcaagggtcg cgtgactatc acggctgaca agtccactag caccgcgtac 240

atggaacttt cctcactgcg gtccgaggat actgcggtgt actactgcgc ccgggtggac 300

ttcggacact cgagatattg gtacttcgat gtctggggac aggggaccac cgtgactgtg 360

tcctccgggg gcggtggcag cgggggaggc ggaagcggcg gaggggggttc cgggggtgga 420

ggaagcgaaa ttgtgctgac ccagtctccc gcaaccctgt ccctgagccc tggagagcgc 480

gccaccctgt cctgccgggc cacatcctcc gtgtcgtcca tgaactggta ccagcagaag 540

cccggccaag ccccgaggcc tctgattcat gctacctcaa atctggccag cggaatcccg 600

gcgcgcttct ccggctcggg cagcggtact gactacactc tcaccatctc gtccctcgaa 660

ccggaggacg ccgccgtcta ctactgtcag cagtggacct tcaacccacc tactttcgga 720

caagggacca agctggagat caag 744

<210> 2118

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2118

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Asn Tyr Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp
115 120 125

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
165 170 175

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val
180 185 190
Ser Ser Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro
195 200 205
Leu Ile His Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe
210 215 220
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240

Glu Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn
245 250 255
Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp

405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys

420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr

465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 2119

<

211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2119

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca gtcgggagca gaagtcaaga agcccggatc atccgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcctcagg ctacaccttt accaactaca acttgcactg ggtcagacag 180

gccccgggac agggcctgga gtggatgggc gccatctacc ccggaaacta tgacacctcg 240

tacaaccaga agttcaaggg tcgcgtgact atcacggctg acaagtccac tagcaccgcg 300

tacatggaac tttcctcact gcggtccgag gatactgcgg tgtactactg cgcccgggtg 360

gacttcggac actcgagata ttggtacttc gatgtctggg gacaggggac caccgtgact 420

gtgtcctccg ggggcggtgg cagcgggggga ggcggaagcg gcggaggggg ttccgggggt 480

ggaggaagcg aaattgtgct gacccagtct cccgcaaccc tgtccctgag ccctggagag 540

cgcgccaccc tgtcctgccg ggccacatcc tccgtgtcgt ccatgaactg gtaccagcag 600

aagcccggcc aagccccgag gcctctgatt catgctacct caaatctggc cagcggaatc 660

ccggcgcgct tctccggctc gggcagcggt actgactaca ctctcaccat ctcgtccctc 720

gaaccggagg acgccgccgt ctactactgt cagcagtgga ccttcaaccc acctactttc 780

ggacaaggga ccaagctgga gatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 2120

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2120

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 2121

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2121

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile

130 135 140

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg

145 150 155 160

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn Trp
165 170 175
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile His Ala Thr
180 185 190
Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205
Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ala
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 2122
<211> 744
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"
<400> 2122

caagtccaac tcgtccaatc cggcgcagaa gtcaagaaac caggatcgtc cgtgaaagtg 60
tcctgcaagg cgtccgggta caccttcact aattacaacc tccactgggt cagacaggcc 120

ccaggacagg gcctggaatg gatgggcgcc atctaccctg gaaactacga tacctcgtac 180
aaccagaagt tcaagggccg cgtgactatt accgccgaca agagcacctc caccgcctat 240
atggaactgt cgtccctgcg gtccgaggac actgccgtgt actactgtgc aagggtggac 300
ttcggtcact cccggtattg gtacttcgac gtctggggac aggggaccac tgtgaccgtg 360
tcgtcgggag gcggtggaag cggcggtggc ggaagcggag gcggcggatc agggggcgga 420
ggaagcgaca ttcagcttac ccagtcaccg tccttcctga gcgcctccgt gggagatcgc 480
gtgaccatca catgccgcgc cacttcctcg gtgtcctcca tgaactggta ccagcagaag 540

cccggaaagg ctcctaagcc tctgatccat gcgacctcca acttggcttc cggggtgccg 600

tcacggttca gcggcagcgg ttcaggaact gagtacaccc tgactattag ctctctccaa 660

cccgaggact tcgccaccta ctactgccag cagtggacct tcaacccgcc cacgtttggg 720

cagggtacca agctggagat caag 744

<210> 2123

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2123

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Thr Asn Tyr Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser

65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser

85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp

115 120 125

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala

165 170 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val

180 185 190

Ser Ser Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro

195 200 205

Leu Ile His Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

225 230 235 240

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn

245 250 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr

260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro

275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val

290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro

305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro

340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys

355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe

370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp

405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 2124

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2124

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca atccggcgca gaagtcaaga aaccaggatc gtccgtgaaa 120

gtgtcctgca aggcgtccgg gtacaccttc actaattaca acctccactg ggtcagacag 180

gccccaggac agggcctgga atggatgggc gccatctacc ctggaaacta cgatacctcg 240

tacaaccaga agttcaaggg ccgcgtgact attaccgccg acaagagcac ctccaccgcc 300

tatatggaac tgtcgtccct gcggtccgag gacactgccg tgtactactg tgcaagggtg 360

gacttcggtc actcccggta ttggtacttc gacgtctggg gacaggggac cactgtgacc 420

gtgtcgtcgg gaggcggtgg aagcggcggt ggcggaagcg gaggcggcgg atcagggggc 480

ggaggaagcg acattcagct tacccagtca ccgtccttcc tgagcgcctc cgtgggagat 540

cgcgtgacca tcacatgccg cgccacttcc tcggtgtcct ccatgaactg gtaccagcag 600

aagcccggaa aggctcctaa gcctctgatc catgcgacct ccaacttggc ttccggggtg 660

ccgtcacggt tcagcggcag cggttcagga actgagtaca ccctgactat tagctctctc 720

caacccgagg acttcgccac ctactactgc cagcagtgga ccttcaaccc gcccacgttt 780

gggcagggta ccaagctgga gatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggcccct 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 2125

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2125

caagtccaac tcgtccagtc aggagcagaa gtcaagaaac ctggagcttc cgtgaaagtg 60

tcgtgcaagg cctccggcta caccttcacc tcttacaaca tgcactgggt cagacaggcc 120

cctggtcaag gactggaatg gatgggagcg atctacccgg gcaacggaga cacttcgtac 180

aaccccaagt tcaagggacg ggtcactatg accgccgata agagcacgcg caccgcgtac 240

atggaactga gcagcctgcg ctccgaggac actgccgtgt attactgcgc gaggagctac 300

ttctacggat catcgtcgtg gtacttcgac gtctggggcc agggcaccac cgtgaccgtg 360

tcatcc 366

<210> 2126

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 2126

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Phe
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 2127

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 2127

gatattcagc tgacccagag cccgtcattc ctgtccgcct ccgtgggaga cagagtgacc 60

atcacttgtc gggccagctc ctcggtgtcc tccatgcatt ggtatcagca gaagcctggg 120

aaggctccca agcccctcat cttcgccaca tcaaatcttg cctccggggt gccaagccgg 180

ttctccggga gcggctccgg tactgagtac actctgacca tttcctcctt gcaacccgag 240

gactttgcca cctactactg ccagcagtgg atctttaacc cgccgacctt cggaggagga 300

accaaagtgg agatcaag 318

<210> 2128

<211> 248

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 2128

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
130 135 140

Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Phe Ala Thr
180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 2129

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2129

caagtccaac tcgtccagtc aggagcagaa gtcaagaaac ctggagcttc cgtgaaagtg 60

tcgtgcaagg cctccggcta caccttcacc tcttacaaca tgcactgggt cagacaggcc 120

cctggtcaag gactggaatg gatgggagcg atctacccgg gcaacggaga cacttcgtac 180

aaccccaagt tcaagggacg ggtcactatg accgccgata agagcacgcg caccgcgtac 240

atggaactga gcagcctgcg ctccgaggac actgccgtgt attactgcgc gaggagctac 300

ttctacggat catcgtcgtg gtacttcgac gtctggggcc agggcaccac cgtgaccgtg 360

tcatccggtg gcggaggatc gggggggcgga ggaagcggcg gggggggctc cggcggtgga 420

ggctcggata ttcagctgac ccagagcccg tcattcctgt ccgcctccgt gggagacaga 480

gtgaccatca cttgtcgggc cagctcctcg gtgtcctcca tgcattggta tcagcagaag 540

cctgggaagg ctcccaagcc cctcatcttc gccacatcaa atcttgcctc cggggtgcca 600

agccggttct ccgggagcgg ctccggtact gagtacactc tgaccatttc ctccttgcaa 660

cccgaggact ttgccaccta ctactgccag cagtggatct ttaacccgcc gaccttcgga 720

ggaggaacca aagtggagat caag 744

<210> 2130

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2130

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45
Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser
65 70 75 80
Tyr Asn Pro Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser

85 90 95
Thr Arg Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp
115 120 125
Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160
Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
165 170 175
Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val
180 185 190
Ser Ser Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro
195 200 205

Leu Ile Phe Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

225 230 235 240

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn

245 250 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr

260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro

275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val

290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro

305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro

340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys

355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe

370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp

405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys

420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr

465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 2131

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2131

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca gtcaggagca gaagtcaaga aacctggagc ttccgtgaaa 120

gtgtcgtgca aggcctccgg ctacaccttc acctcttaca acatgcactg ggtcagacag 180

gcccctggtc aaggactgga atggatggga gcgatctacc cgggcaacgg agacacttcg 240

tacaacccca agttcaaggg acgggtcact atgaccgccg ataagagcac gcgcaccgcg 300

tacatggaac tgagcagcct gcgctccgag gacactgccg tgtattactg cgcgaggagc 360

tacttctacg gatcatcgtc gtggtacttc gacgtctggg gccagggcac caccgtgacc 420

gtgtcatccg gtggcggagg atcgggggggc ggaggaagcg gcgggggggg ctccggcggt 480

ggaggctcgg atattcagct gacccagagc ccgtcattcc tgtccgcctc cgtgggagac 540

agagtgacca tcacttgtcg ggccagctcc tcggtgtcct ccatgcattg gtatcagcag 600

aagcctggga aggctcccaa gcccctcatc ttcgccacat caaatcttgc ctccggggtg 660

ccaagccggt tctccgggag cggctccggt actgagtaca ctctgaccat ttcctccttg 720

caacccgagg actttgccac ctactactgc cagcagtgga tctttaaccc gccgaccttc 780

ggaggaggaa ccaaagtgga gatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 2132

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2132

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2133

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 2133

caagtgcaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaagc ctggttcatc ggtgaaagtg 60

tcctgcaaag cgtcgggcta caccttcacc tcgtacaaca tgcactgggt ccgccaggcc 120

cccggacaag gactggaatg gatgggtgct atctaccccg gaaacggaga taccagctac 180

aaccccaagt tcaagggacg cgtgaccatt actgccgaca agtccacaag aaccgcctac 240

atggaactgt ccagcctgag atccgaggac actgcggtgt actactgtgc gaggtcctac 300

ttctacgggt cctcctcttg gtacttcgac gtctggggac agggcactac tgtgaccgtg 360

tccagc 366

<210> 2134

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 2134

gagatcgtgc tgacgcagtc gccggccacc ctgagccttt caccgggaga acgcgccact 60

ctgtcatgcc gggccagcag ctccgtgtcc tccatgcatt ggtaccagca gaagccgggg 120

caggccccgc ggcctctcat cttcgccacc tccaatctgg cctccggcat ccctgctcgg 180

tttagcggaa gcggcagcgg aactgactat accttgacca tctcctcgct ggaaccagag 240

gatgcagccg tgtactattg ccagcagtgg atcttcaacc cgccaacctt cggcggcggc 300

accaaggtcg agattaag 318

<210> 2135

<

211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2135

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
130 135 140

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
145 150 155 160

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Phe Ala Thr
180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ala
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 2136
<211> 744
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"
<400> 2136
caagtgcaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaagc ctggttcatc ggtgaaagtg 60
tcctgcaaag cgtcgggcta caccttcacc tcgtacaaca tgcactgggt ccgccaggcc 120
cccggacaag gactggaatg gatgggtgct atctaccccg gaaacggaga taccagctac 180
aaccccaagt tcaagggacg cgtgaccatt actgccgaca agtccacaag aaccgcctac 240

atggaactgt ccagcctgag atccgaggac actgcggtgt actactgtgc gaggtcctac 300
ttctacgggt cctcctcttg gtacttcgac gtctggggac agggcactac tgtgaccgtg 360
tccagcgggg gaggcggtag cgggggggggt ggatcgggcg gcggcggatc aggaggagga 420
gggtccgaga tcgtgctgac gcagtcgccg gccaccctga gcctttcacc gggagaacgc 480
gccactctgt catgccgggc cagcagctcc gtgtcctcca tgcattggta ccagcagaag 540
ccggggcagg ccccgcggcc tctcatcttc gccacctcca atctggcctc cggcatccct 600
gctcggttta gcggaagcgg cagcggaact gactatacct tgaccatctc ctcgctggaa 660

ccagaggatg cagccgtgta ctattgccag cagtggatct tcaacccgcc aaccttcggc 720
ggcggcacca aggtcgagat taag 744
<210> 2137
<211> 492
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2137

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45
Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser
65 70 75 80
Tyr Asn Pro Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser

85 90 95
Thr Arg Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp
115 120 125
Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160
Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
165 170 175
Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val
180 185 190
Ser Ser Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro
195 200 205
Leu Ile Phe Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe

210 215 220
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240

Glu Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn
245 250 255
Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro

275 280 285
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300
His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro

340 345 350
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365
Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp

405 410 415
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr

465 470 475 480
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 2138

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2138

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga agcctggttc atcggtgaaa 120

gtgtcctgca aagcgtcggg ctacaccttc acctcgtaca acatgcactg ggtccgccag 180

gcccccggac aaggactgga atggatgggt gctatctacc ccggaaacgg agataccagc 240

tacaacccca agttcaaggg acgcgtgacc attactgccg acaagtccac aagaaccgcc 300

tacatggaac tgtccagcct gagatccgag gacactgcgg tgtactactg tgcgaggtcc 360

tacttctacg ggtcctcctc ttggtacttc gacgtctggg gacagggcac tactgtgacc 420

gtgtccagcg ggggaggcgg tagcgggggg ggtggatcgg gcggcggcgg atcaggagga 480

ggagggtccg agatcgtgct gacgcagtcg ccggccaccc tgagcctttc accgggagaa 540

cgcgccactc tgtcatgccg ggccagcagc tccgtgtcct ccatgcattg gtaccagcag 600

aagccggggc aggccccgcg gcctctcatc ttcgccacct ccaatctggc ctccggcatc 660

cctgctcggt ttagcggaag cggcagcgga actgactata ccttgaccat ctcctcgctg 720

gaaccagagg atgcagccgt gtactattgc cagcagtgga tcttcaaccc gccaaccttc 780

ggcggcggca ccaaggtcga gattaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 2139

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2139

caagtgcaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaagc caggttcctc ggtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctcgggtta caccttcacc tcgtacaata tgcactgggt ccgccaagct 120

ccgggacaag gcctggaatg gatgggagcg atctaccccg gaaacggcga cacgtcctac 180

aacccgaagt tcaagggaag agtgaccatc accgccgaca agtccacccg caccgcgtac 240

atggagctta gcagcctgcg gagcgaggac actgccgtgt attactgcgc ccggtcctac 300

ttctatggat catcctcgtg gtacttcgat gtctggggcc aggggaccac cgtgaccgtg 360

tccagc 366

<210> 2140

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2140

gatatccagc tgacccagag cccttccttc ctgtccgctt ccgtgggaga cagagtcact 60

attacttgtc gggcctcctc atccgtgtca tccatgcact ggtaccagca gaagccggga 120

aaggccccaa agcccttgat ctttgccact tccaacctgg catccggcgt gccctcgagg 180

ttctccggga gcggttcagg gaccgagtac actctgacca ttagcagcct ccagcctgag 240

gactttgcca cctactactg ccagcagtgg attttcaacc cgcctacatt cggaggggggc 300

actaaggtcg aaatcaag 318

<210> 2141

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2141

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

130 135 140

Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg

145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His Trp

165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Phe Ala Thr

180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe

210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 2142

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 2142

caagtgcaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaagc caggttcctc ggtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctcgggtta caccttcacc tcgtacaata tgcactgggt ccgccaagct 120

ccgggacaag gcctggaatg gatgggagcg atctaccccg gaaacggcga cacgtcctac 180

aacccgaagt tcaagggaag agtgaccatc accgccgaca agtccacccg caccgcgtac 240

atggagctta gcagcctgcg gagcgaggac actgccgtgt attactgcgc ccggtcctac 300

ttctatggat catcctcgtg gtacttcgat gtctggggcc aggggaccac cgtgaccgtg 360

tccagcggtg gcggaggcag cggcggagga gggtctggag gaggcggctc gggggggaggg 420

ggctcggata tccagctgac ccagagccct tccttcctgt ccgcttccgt gggagacaga 480

gtcactatta cttgtcgggc ctcctcatcc gtgtcatcca tgcactggta ccagcagaag 540

ccgggaaagg ccccaaagcc cttgatcttt gccacttcca acctggcatc cggcgtgccc 600

tcgaggttct ccgggagcgg ttcagggacc gagtacactc tgaccattag cagcctccag 660

cctgaggact ttgccaccta ctactgccag cagtggattt tcaacccgcc tacattcgga 720

gggggcacta aggtcgaaat caag 744

<210> 2143

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 2143

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
            20                  25                  30
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
        35                  40                  45

Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    50                  55                  60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser
65                  70                  75                  80
Tyr Asn Pro Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
                85                  90                  95
Thr Arg Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp
        115                 120                 125
Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
    130                 135                 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145                 150                 155                 160
Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
                165                 170                 175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val
            180                 185                 190
Ser Ser Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro
        195                 200                 205
```

Leu Ile Phe Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
210 215 220
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn
245 250 255
Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr

465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 2144

<

211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2144

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga agccaggttc ctcggtgaaa 120

gtgtcctgca aagcctcggg ttacaccttc acctcgtaca atatgcactg ggtccgccaa 180

gctccgggac aaggcctgga atggatggga gcgatctacc ccggaaacgg cgacacgtcc 240

tacaacccga agttcaaggg aagagtgacc atcaccgccg acaagtccac ccgcaccgcg 300

tacatggagc ttagcagcct gcggagcgag gacactgccg tgtattactg cgcccggtcc 360

tacttctatg gatcatcctc gtggtacttc gatgtctggg gccaggggac caccgtgacc 420

gtgtccagcg gtggcggagg cagcggcgga ggagggtctg gaggaggcgg ctcgggggga 480

gggggctcgg atatccagct gacccagagc ccttccttcc tgtccgcttc cgtgggagac 540

agagtcacta ttacttgtcg ggcctcctca tccgtgtcat ccatgcactg gtaccagcag 600

aagccgggaa aggccccaaa gcccttgatc tttgccactt ccaacctggc atccggcgtg 660

ccctcgaggt tctccgggag cggttcaggg accgagtaca ctctgaccat tagcagcctc 720

cagcctgagg actttgccac ctactactgc cagcagtgga ttttcaaccc gcctacattc 780

ggaggggggca ctaaggtcga aatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 2145

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2145

Arg Tyr Asn Met His

1 5

<210> 2146

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2146

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 2147

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2147

Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 2148

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2148

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

1 5

<210> 2149

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2149

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Asn

1 5

<210> 2150

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2150

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210>

2151

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2151

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Asn Met His
1 5 10

<210> 2152

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2152

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 2153

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2153

caagtccaac tcgtccagtc aggagcagaa gtcaagaaac caggagcatc cgtgaaagtg 60

tcgtgcaaag cctctggcta caccttcacc cggtacaaca tgcactgggt cagacaggcc 120

ccgggacagc ggctcgagtg gatgggtgcc atctaccccg gcaacgggga cacctcctac 180

tcccaaaagt tcaagggtcg cgtgaccatc acggcggata agtcggccag cactgcgtac 240

atggaattgt catccctgcg ctccgaggat accgccgtgt attactgcgc gcggtccttc 300

ttctacggct cctccgattg gtacttcgac gtctggggac agggaactac cgtgaccgtg 360

tcctcc 366

<210> 2154

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2154

Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His

1 5 10

<210> 2155

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2155

Ser Ser Ser Val Asn Asn

1 5

<210> 2156

<211> 5

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2156

Ser Ser Val Asn Asn

1 5

<210> 2157

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2157

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 2158

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2158

gaaatcgtgc tgactcagtc gccggacttc caaagcgtga ccccaaagga gaaggtcacc 60

atcacctgta gagcctcatc gtccgtgaac aatatgcact ggtaccagca gaagccggac 120

cagtccccta agcccctgat ctacgccact tccaacctgg cctccggcgt gccgtcgagg 180

ttcagcggct cgggcagcgg gaccgactac accctgacca tcaacagcct tgaagctgag 240

gacgccgcta cctactactg ccagcagtgg attttcaacc ctcccacatt tggacagggc 300

actaagctgg agattaag 318

<210> 2159

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2159

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
130 135 140

Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys
145 150 155 160
Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His Trp
165 170 175
Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ala Thr
180 185 190
Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala
210 215 220
Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 2160

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2160

caagtccaac tcgtccagtc aggagcagaa gtcaagaaac caggagcatc cgtgaaagtg 60

tcgtgcaaag cctctggcta caccttcacc cggtacaaca tgcactgggt cagacaggcc 120

ccgggacagc ggctcgagtg gatgggtgcc atctaccccg gcaacgggga cacctcctac 180

tcccaaaagt tcaagggtcg cgtgaccatc acggcggata agtcggccag cactgcgtac 240

atggaattgt catccctgcg ctccgaggat accgccgtgt attactgcgc gcggtccttc 300

ttctacggct cctccgattg gtacttcgac gtctggggac agggaactac cgtgaccgtg 360

tcctccgggg gtggcgggag cggaggggc ggaagcgggg gtggaggatc aggaggcgga 420

ggctccgaaa tcgtgctgac tcagtcgccg gacttccaaa gcgtgacccc aaaggagaag 480

gtcaccatca cctgtagagc ctcatcgtcc gtgaacaata tgcactggta ccagcagaag 540

ccggaccagt cccctaagcc cctgatctac gccacttcca acctggcctc cggcgtgccg 600

tcgaggttca gcggctcggg cagcgggacc gactacaccc tgaccatcaa cagccttgaa 660

gctgaggacg ccgctaccta ctactgccag cagtggattt tcaaccctcc cacatttgga 720

cagggcacta agctggagat taag 744

<210> 2161

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2161

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Arg Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Arg Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser
65 70 75 80
Tyr Ser Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95
Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp
115 120 125
Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val
165 170 175

Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val
180 185 190
Asn Asn Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Pro
195 200 205
Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
210 215 220
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu
225 230 235 240

Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn
245 250 255
Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val

290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 2162

<

211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 2162

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca gtcaggagca gaagtcaaga aaccaggagc atccgtgaaa 120

gtgtcgtgca aagcctctgg ctacaccttc acccggtaca acatgcactg ggtcagacag 180

gccccgggac agcggctcga gtggatgggt gccatctacc ccggcaacgg ggacacctcc 240

tactcccaaa agttcaaggg tcgcgtgacc atcacggcgg ataagtcggc cagcactgcg 300

tacatggaat tgtcatccct gcgctccgag gataccgccg tgtattactg cgcgcggtcc 360

ttcttctacg gctcctccga ttggtacttc gacgtctggg gacagggaac taccgtgacc 420

gtgtcctccg ggggtggcgg gagcggaggg ggcggaagcg ggggtggagg atcaggaggc 480

ggaggctccg aaatcgtgct gactcagtcg ccggacttcc aaagcgtgac cccaaaggag 540

aaggtcacca tcacctgtag agcctcatcg tccgtgaaca atatgcactg gtaccagcag 600

aagccggacc agtcccctaa gcccctgatc tacgccactt ccaacctggc ctccggcgtg 660

ccgtcgaggt tcagcggctc gggcagcggg accgactaca ccctgaccat caacagcctt 720

gaagctgagg acgccgctac ctactactgc cagcagtgga ttttcaaccc tcccacattt 780

ggacagggca ctaagctgga gattaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccccc 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 2163

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2163

caagtgcaac tcgtccaatc cggcgcggaa gtcaaaaagc ctggagcctc cgtcaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggtta cactttcact cgctacaaca tgcattgggt gcggcaggcc 120

ccgggacagc gcctggaatg gatgggcgca atctaccccg gcaacggaga cacctcctat 180

tcccaaaagt tcaagggaag ggtcacaatc acggccgaca agagcgcctc aactgcctac 240

atggagctga gcagcctcag atccgaagat accgcggtgt actactgcgc ccggagcttc 300

ttctacggtt cgtctgattg gtactttgac gtctggggcc agggaaccac cgtgaccgtg 360

tcgtcc 366

<210> 2164

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2164

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 2165

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2165

gacatccagc ttacccagtc gccatcattc ctgtccgcat cagtgggtga tcgcgtgacc 60

attacctgtc gggcgtcctc ctccgtgaac aacatgcact ggtaccagca gaagccgggg 120

aaggctccca agcctctgat ctacgccact agcaatttgg ccagcggcgt gccttcgaga 180

ttctcggggt cgggctcagg aaccgagtat accctgacca tttcctccct ccaaccggag 240

gactttgcta cttactactg ccagcagtgg attttcaacc ccccgacttt cggacagggc 300

accaagctgg aaatcaag 318

<210> 2166

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2166

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

130 135 140

Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg

145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His Trp

165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ala Thr

180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe

210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245

<210> 2167

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 2167

caagtgcaac tcgtccaatc cggcgcggaa gtcaaaaagc ctggagcctc cgtcaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggtta cactttcact cgctacaaca tgcattgggt gcggcaggcc 120

ccgggacagc gcctggaatg gatgggcgca atctaccccg gcaacggaga cacctcctat 180

tcccaaaagt tcaagggaag ggtcacaatc acggccgaca agagcgcctc aactgcctac 240

atggagctga gcagcctcag atccgaagat accgcggtgt actactgcgc ccggagcttc 300

ttctacggtt cgtctgattg gtactttgac gtctggggcc agggaaccac cgtgaccgtg 360

tcgtccggtg gcggagggag cggtggagga ggctccgggg gaggaggcag cggcgggga 420

ggcagcgaca tccagcttac ccagtcgcca tcattcctgt ccgcatcagt gggtgatcgc 480

gtgaccatta cctgtcgggc gtcctcctcc gtgaacaaca tgcactggta ccagcagaag 540

ccggggaagg ctcccaagcc tctgatctac gccactagca atttggccag cggcgtgcct 600

tcgagattct cggggtcggg ctcaggaacc gagtataccc tgaccatttc ctccctccaa 660

ccggaggact ttgctactta ctactgccag cagtggattt tcaacccccc gactttcgga 720

cagggcacca agctggaaat caag 744

<210> 2168

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 2168

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Phe Thr Arg Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Arg Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser
65 70 75 80

Tyr Ser Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95

Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp
115 120 125

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
165 170 175
Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val
180 185 190

Asn Asn Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro
195 200 205
Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
210 215 220
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn
245 250 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300
His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro

340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys

355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe

370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp

405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys

420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr

465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 2169

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 2169

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtcca atccggcgcg gaagtcaaaa agcctggagc ctccgtcaaa 120

gtgtcctgca aggcctccgg ttacactttc actcgctaca acatgcattg ggtgcggcag 180

gccccgggac agcgcctgga atggatgggc gcaatctacc ccggcaacgg agacacctcc 240

tattcccaaa agttcaaggg aagggtcaca atcacggccg acaagagcgc ctcaactgcc 300

tacatggagc tgagcagcct cagatccgaa gataccgcgg tgtactactg cgcccggagc 360

ttcttctacg gttcgtctga ttggtacttt gacgtctggg gccagggaac caccgtgacc 420

gtgtcgtccg gtggcggagg gagcggtgga ggaggctccg ggggaggagg cagcggcggg 480

ggaggcagcg acatccagct tacccagtcg ccatcattcc tgtccgcatc agtgggtgat 540

cgcgtgacca ttacctgtcg ggcgtcctcc tccgtgaaca acatgcactg gtaccagcag 600

aagccgggga aggctcccaa gcctctgatc tacgccacta gcaatttggc cagcggcgtg 660

ccttcgagat tctcggggtc gggctcagga accgagtata ccctgaccat ttcctccctc 720

caaccggagg actttgctac ttactactgc cagcagtgga ttttcaaccc cccgactttc 780

ggacagggca ccaagctgga aatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggcccct 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 2170

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2170

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 2171

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 2171

caagtgcaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaagc ctggttcctc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cgtctggcta caccttcacc cggtacaata tgcactgggt cagacaggcg 120

cccggacagg gcctggagtg gatgggggcc atctaccctg ggaacggcga cactagctac 180

tcccaaaagt tcaagggccg cgtgacgatt accgccgaca agtcaaccag cactgcctat 240

atggagctga gctcgcttcg gagcgaagat accgccgtgt actactgcgc tcggagcttc 300

ttctacgggt cctcggattg gtacttcgac gtctggggcc aggggactac tgtgaccgtg 360

tcctcc 366

<210> 2172

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2172

gaaatcgtgc tgacccagtc cccggacttt cagtcagtga ctcccaagga gaaggtcacc 60

attacttgtc gcgcctcctc ctcggtgaac aacatgcact ggtaccagca gaagccggac 120

cagtccccga agcccctgat ctatgctacc tccaacttgg cgtccggcgt gccgtcaagg 180

ttcagcggat cgggttccgg gacagactac accctgacta ttaactcact cgaggccgag 240

gatgccgcca cctactactg ccagcagtgg atcttcaacc ctccaacctt cggacaagga 300

accaagctgg aaatcaag 318

<210> 2173

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2173

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
130 135 140
Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys
145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His Trp
165 170 175
Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ala Thr
180 185 190
Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205
Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala
210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 2174
<211> 744
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"
<400> 2174
caagtgcaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaagc ctggttcctc cgtgaaagtg 60
tcctgcaaag cgtctggcta caccttcacc cggtacaata tgcactgggt cagacaggcg 120

cccggacagg gcctggagtg gatgggggcc atctaccctg ggaacggcga cactagctac 180
tcccaaaagt tcaagggccg cgtgacgatt accgccgaca agtcaaccag cactgcctat 240
atggagctga gctcgcttcg gagcgaagat accgccgtgt actactgcgc tcggagcttc 300
ttctacgggt cctcggattg gtacttcgac gtctggggcc aggggactac tgtgaccgtg 360

tcctccgggg gaggaggatc gggcggaggc ggttcgggag gcggcggaag cggaggcgga 420

ggttcagaaa tcgtgctgac ccagtccccg gactttcagt cagtgactcc caaggagaag 480

gtcaccatta cttgtcgcgc ctcctcctcg gtgaacaaca tgcactggta ccagcagaag 540

ccggaccagt ccccgaagcc cctgatctat gctacctcca acttggcgtc cggcgtgccg 600

tcaaggttca gcggatcggg ttccgggaca gactacaccc tgactattaa ctcactcgag 660

gccgaggatg ccgccaccta ctactgccag cagtggatct tcaaccctcc aaccttcgga 720

caaggaacca agctggaaat caag 744

<210> 2175

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2175

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Thr Arg Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser

65 70 75 80

Tyr Ser Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser

85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp

115 120 125

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val

165 170 175

Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val

180 185 190

Asn Asn Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Pro

195 200 205

Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu

225 230 235 240

Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn

245 250 255

Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr

260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro

275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val

290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro

305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro

340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys

355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe

370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp

405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys

420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr

465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 2176

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2176

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga agcctggttc ctccgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcgtctgg ctacaccttc acccggtaca tatgcactg ggtcagacag 180

gcgcccggac agggcctgga gtggatgggg gccatctacc ctgggaacgg cgacactagc 240

tactcccaaa agttcaaggg ccgcgtgacg attaccgccg acaagtcaac cagcactgcc 300

tatatggagc tgagctcgct tcggagcgaa gataccgccg tgtactactg cgctcggagc 360

ttcttctacg ggtcctcgga ttggtacttc gacgtctggg gccaggggac tactgtgacc 420

gtgtcctccg ggggaggagg atcgggcgga ggcggttcgg gaggcggcgg aagcggaggc 480

ggaggttcag aaatcgtgct gacccagtcc ccggactttc agtcagtgac tcccaaggag 540

aaggtcacca ttacttgtcg cgcctcctcc tcggtgaaca acatgcactg gtaccagcag 600

aagccggacc agtccccgaa gcccctgatc tatgctacct ccaacttggc gtccggcgtg 660

ccgtcaaggt tcagcggatc gggttccggg acagactaca ccctgactat taactcactc 720

gaggccgagg atgccgccac ctactactgc cagcagtgga tcttcaaccc tccaaccttc 780

ggacaaggaa ccaagctgga aatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggcccct 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 2177

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 2177

caagtccaac tcgtccagtc tggcgcagaa gtcaagaagc ccggaagctc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cgtcgggtta cactttcacc cggtacaaca tgcactgggt cagacaggcc 120

cctggacaag gactggagtg gatgggtgcc atctaccctg gaaacggaga tacctcctac 180

tcccaaaagt tcaaggggag agtgaccatt accgccgaca agtcaacttc caccgcttac 240

atggagctca gctccctgcg gtccgaagat actgcggtgt actattgcgc tcgctcattt 300

ttctacggct catcggattg gtacttcgac gtctggggac agggaactac cgtgaccgtg 360

tcctcg 366

<210> 2178

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 2178

gacatccagc tgactcagtc cccgtccttc ctgtccgcct ccgtggggga ccgcgtgacg 60

attacttgtc gggcctcctc atccgtgaac aacatgcatt ggtaccagca gaagccagga 120

aaggcaccga agccgcttat ctatgccacc tcgaatctgg ccagcggagt gccttcgagg 180

tttagcggct ccggctccgg caccgagtac actttgacca ttagcagcct ccagccggag 240

gacttcgcca catactactg ccagcagtgg atcttcaacc cccccacctt cggccaagga 300

accaagctgg aaatcaag 318

<210> 2179

<

211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 2179

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
130 135 140
Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
145 150 155 160
Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His Trp
165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ala Thr
180 185 190
Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205
Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
210 215 220
Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 2180
<211> 744
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 2180
caagtccaac tcgtccagtc tggcgcagaa gtcaagaagc ccggaagctc cgtgaaagtg 60
tcctgcaaag cgtcgggtta cactttcacc cggtacaaca tgcactgggt cagacaggcc 120

cctggacaag gactggagtg gatgggtgcc atctaccctg gaaacggaga tacctcctac 180

tcccaaaagt tcaaggggag agtgaccatt accgccgaca agtcaacttc caccgcttac 240

atggagctca gctccctgcg gtccgaagat actgcggtgt actattgcgc tcgctcattt 300

ttctacggct catcggattg gtacttcgac gtctggggac agggaactac cgtgaccgtg 360

tcctcggggg gaggaggatc gggcggaggc ggttcgggag gcggcggaag cggaggcgga 420

ggttcagaca tccagctgac tcagtccccg tccttcctgt ccgcctccgt gggggaccgc 480

gtgacgatta cttgtcgggc ctcctcatcc gtgaacaaca tgcattggta ccagcagaag 540

ccaggaaagg caccgaagcc gcttatctat gccacctcga atctggccag cggagtgcct 600

tcgaggttta gcggctccgg ctccggcacc gagtacactt tgaccattag cagcctccag 660

ccggaggact tcgccacata ctactgccag cagtggatct tcaacccccc caccttcggc 720

caaggaacca agctggaaat caag 744

<210> 2181

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2181

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45
Thr Phe Thr Arg Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser
65 70 75 80
Tyr Ser Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser

85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp
115 120 125
Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160
Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
165 170 175
Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val
180 185 190
Asn Asn Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro
195 200 205
Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

210 215 220
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn
245 250 255
Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro

275 280 285
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300
His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro

340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys

355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe

370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp

405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys

420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr

465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 2182

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2182

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca gtctggcgca gaagtcaaga agcccggaag ctccgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcgtcggg ttacactttc acccggtaca acatgcactg ggtcagacag 180

gcccctggac aaggactgga gtggatgggt gccatctacc ctggaaacgg agatacctcc 240

tactcccaaa agttcaaggg gagagtgacc attaccgccg acaagtcaac ttccaccgct 300

tacatggagc tcagctccct gcggtccgaa gatactgcgg tgtactattg cgctcgctca 360

tttttctacg gctcatcgga ttggtacttc gacgtctggg gacagggaac taccgtgacc 420

gtgtcctcgg ggggaggggg gagcggcgga gggggctcgg gcggtggagg aagcggaggc 480

ggcggttcgg acatccagct gactcagtcc ccgtccttcc tgtccgcctc cgtgggggac 540

cgcgtgacga ttacttgtcg ggcctcctca tccgtgaaca acatgcattg gtaccagcag 600

aagccaggaa aggcaccgaa gccgcttatc tatgccacct cgaatctggc cagcggagtg 660

ccttcgaggt ttagcggctc cggctccggc accgagtaca ctttgaccat tagcagcctc 720

cagccggagg acttcgccac atactactgc cagcagtgga tcttcaaccc ccccaccttc 780

ggccaaggaa ccaagctgga aatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggcccct 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 2183

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 2183

Gln Val His Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2184
<211> 366
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"
<400> 2184
caagtgcatc tgcagcagtc gggggccgaa ctggcaaagc caggcgccag cgtgaagatg 60
agctgcaagg cctccgggta caccttcacc aactactgga tgcactgggt caagcagcgc 120

ccgggccagg gactcgagtg gatcgggttc atcacgccga ctaccggcta cccggagtat 180
aaccagaagt tcaaggacaa ggccactctg actgccgaca agtcctcgtc taccgcgtac 240
atgcaactgt cctcactgac ttcggaggat tccgctgtgt actactgcgc gcggaggaaa 300
gtcggaaagg gagtgtacta tgccctggac tactggggcc agggtaccag cgtcactgtg 360
tcctcc 366
<210> 2185
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 2185

Asp Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Asn Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Thr
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 2186

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 2186

gacattctga tgacccagtc ccctgcatca ctctccgcgt ccgtgggaga aaccgtgacc 60

atcacgtgta gagcctccgg caacatccac aactacctgg cctggtacca gcagaagcag 120

ggaaactcgc cccaactgct tgtgtacaac accaagacct tggctgacgg agtgccttcc 180

cggttctcgg gttcgggatc aggcacacag tactccctga aaatcaatag cctccagacc 240

gaagattttg gaacctacta ctgccaacac ttctggagct ccccctggac tttcggaggc 300

ggtaccaagc tcgagattaa g 321

<210> 2187

<211> 122

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 2187

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Asn Leu His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Leu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2188

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 2188

caagtgcagc tgcagcagcc tggtgccgag ctcgtgaagc cgggagcgtc cgtgaagatg 60

agctgcaaag cctcgggcta caccttcacc aattacaact tgcattgggt caagcagacc 120

ccgggccagg gcctcgaatg gatcggagcg atctaccccg ggaactacga tactagctac 180

aaccagaagt tcaagggaaa ggccaccctg accgccgata agtcctcatc caccgcctac 240

atgctgctgt cctcgctgac ttccgaggac tccgctgtgt acttctgcgc ccgcgtggac 300

ttcggacaca gcagatattg gtattttgac gtctggggcg ccgggactac cgtgactgtg 360

tcgtcc 366

<210> 2189

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2189

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Phe Pro Arg Pro Trp Ile His
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Ala Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 2190

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2190

caaattgtcc tgagccagag cccggctatc ctgtccgcct caccgggcga aaaggtcacc 60

atgacttgtc gggccacttc ctccgtgtca tccatgaact ggtaccagca gaagcctggc 120

agcttccctc ggccatggat tcacgccacg tcaaacctgg catcgggagt gcccgcaagg 180

ttctccgggt ccggcagcgg aacatcctac tccctcacca tctcgcgcgt ggaagcggag 240

gacgctgcca cctactactg ccaacagtgg accttcaacc cccccacctt tggagcggga 300

gccaagctgg aacttaag 318

<210> 2191

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2191

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Ile His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Val Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 2192

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 2192

caagtgcagc tgcagcagcc gggagcagag ctcgtgaagc ctggagcctc agtgaagatg 60

agctgcaagg cctccggtta caccttcacc tcctacaaca tgcactgggt caagcagacc 120

cccggacaag gcctggaatg gatcggcgcc atctacccgg gaaacgggga cacctcctat 180

aaccccaagt tcaagggaaa agcaaccctg accgcggaca agtccagcag aactgcctac 240

atccatcttt cctcgctgac gtccgaggat tccgtggtgt actactgtgc ccgctcctac 300

ttctacgggt catcctcgtg gtacttcgat gtctggggcg ctggaaccac cgtgactgtg 360

tcctcc 366

<210> 2193

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 2193

Gln Ile Ile Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Phe

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Ser Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 2194

<211> 318

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 2194

cagatcattc tgagccagag cccggccatt ctgtctgcct cgcctggaga aaaagtcacc 60

ctcacttgcc gggccagctc ctccgtgtcc tcaatgcact ggtaccagca gaagcctggc 120

tcaagcccga agccctggat cttcgccacc tccaatctgg cgtcaggagt gcccgcgagg 180

ttcactggat cggggtccgg cacatcgtat tcgctcacca tttcccgggt ggaggccgag 240

gacgccgcta cttactactg ccaacagtgg atcttcaacc caccgacctt tggcggaggg 300

acttccttgg aaatcaag 318

<210> 2195

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 2195

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His

20 25 30

Gly Ile Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Arg Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Gly Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Glu Glu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2196
<211> 363
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"
<400> 2196
caaattcagc tggtgcagtc gggacctgag ctcaagaagc ccggagaaac cgtgaagatc 60
tcctgcaaga cttccgggta cacttttact tcccacggca tcaactgggt caagcaggca 120

ccaaggaagg ggcttaagtg gatgggctgg attaacacct acaccggcga acccacctat 180
ggcgatgact tcaaaggacg gttcgcgttc tccctcgaaa cctcagcaag aaccgcgtat 240
ttgcaaatca acaacctgaa gaacgaggac accgccacct acttctgcgc ccgctacgga 300
aattacgagg aaccttacgc tatggactac tggggccagg gcacttccgt gactgtgtcg 360
tcc 363
<210> 2197
<211> 318
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 2197

cagatcgtgc tgagccagag ccccgccatc ctgagcgctt ccccgggaga aaaggtcacc 60

atgacttgcc gggccactag cagcgtgtcc tccatgaact ggtaccagca gaagccgggc 120

tccttccctc gcccctggat tcatgccacc tcaaacctgg ccagcggagt gccagccaga 180

ttctcgggat ctggatcggg gacgtcctac tccctcacca tctcgcgggt ggaggccgaa 240

gatgccgcca catactactg tcaacagtgg accttcaacc cgccgacctt tggagcgggg 300

gccaagctgg agctgaaa 318

<210> 2198

<

211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 2198

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Phe

65 70 75 80

Ile His Phe Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Val Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Asp Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2199
<211> 366
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"
<400> 2199
caagtgcagc ttcagcagcc tggggccgaa ctcgtgaagc caggagcctc cgtgaagatg 60
tcatgcaaag cctccggcta cacttttacc tcctacaaca ttcattgggt caagcagaca 120
cctggccagg gcctggaatg gattggtgca atctacccgg gcaacggaga cacctcgtac 180
aaccagaagt ttaaggggaa ggccaccctg accgcggaca agtcaagcac taccgcgttc 240

attcacttct cgtccttgac ctccgaggat agcgtggtgt actactgcgc ccgctcctat 300
ttctacggct ccgattcgtg gtacttcgac gtctggggag ccggaactac cgtgaccgtg 360
tcctcc 366
<210> 2200
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 2200
Gln Ile Ile Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Ser Gly Val Pro Ser Leu
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Phe
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Ser Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 2201

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2201

caaatcatcc tgagccagag cccggccatc ctgtcggctt cacccgggga aaaggtcacg 60

ctgacttgcc gggcctcctc cggcgtgcca agcctccact ggtaccagca aaagcctggc 120

tcgtccccca aaccctggat tttcgccacc tccaacctgg ctagcggagt gccggccaga 180

ttctcgggtt ccgggtccgg caccagctat tctctcacca tctcccgggt cgaggcggag 240

gacgcagcga cttactactg tcaacagtgg atcttcaatc cgcccacctt cggcggagga 300

acttccctgg aaatcaag 318

<210> 2202

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2202

Gln Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Ser Val Ser Ser

115 120

<210> 2203

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 2203

caagtgcagc tgctgcagcc cggagccgaa ctcgtgaagc cgggcgcatc cgtgaaaatg 60

agctgcaagg cgtccggtta caccttcact cgctacaaca tgcactgggt caagcagacc 120

cctggacaag gcctggagtg gattggtgct atctacccgg gaaacggaga cactagctac 180

tcgcagaaat tcaagggaaa ggccacgctg accgccgata agtcctcctc cactgcctac 240

atgcaactca gctcactgac ctcagaggac tcggccgtgt actactgcgc gaggtccttc 300

ttctacgggt cctcggattg gtacttcgac gtctggggcg ccggtaccac cgtgtccgtg 360

tcatcc 366

<210> 2204

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2204

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Thr Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 2205

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2205

cagatcgtgc tgagccagtc cccggcgatt ctgtccacct cgcctgggga aaaggtcacc 60

ctgacatgta gagcctcctc ctccgtgaac aatatgcatt ggtatcagca gaagccagga 120

tcaagcccca agccctggat ctatgccact tcgaaccttg cctctggagt gccctcacgg 180

ttctccggct cgggatcggg gaccagctac agcttgacta tctcccgggt ggaggctgag 240

gacgccgcaa cctactactg ccagcaatgg atcttcaacc ctccgacttt tggggccgga 300

accaagctgg aactcaag 318

<210> 2206

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2206

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val
115

<210> 2207

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2207

caagtgcagt tggtggaatc aggaggaggt gtcgtgcaac caggaagatc attgaggctc 60

tcatgcgccg ccagcggatt cacctttcgg gattactaca tggcctgggt ccgccaggcc 120

ccggggaagg gactggaatg ggtggcatcc atctcgtacg aagggaaccc ctactatggg 180

gactccgtga agggacggtt caccatctcc cgggacaacg ccaagtccac cctgtacctt 240

caaatgtcct cgctgagggc ggaggatact gctgtctact actgtgcccg ccacgaccat 300

aacaacgtgg actggttcgc ctactggggc cagggaaccc tcgtcaccgt gtcctcg 357

<210> 2208

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2208

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Val Ser Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys

65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 2209

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2209

gacattgtga tgacgcagac tcccctgtcg ctctccgtga cccctggcca gcccgtgtcg 60

atgtcgtgca agagctccca gtccctgctg tattccgaga acaagaagaa ttaccttgcg 120

tggtacctcc agaagccggg gcagagcccg cagctgctga ttttctgggc gtccactaga 180

gagtctggag tgcctgaccg gtttagcgga agcggctccg gtactgattt caccctgaaa 240

atctcgcgcg tggaagctga ggacgtgggc gtgtactact gccagcagta ctacaacttc 300

cctactttcg gacaaggaac caagctggaa atcaag 336

<210> 2210

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2210

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr
130 135 140
Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Val Ser Met
145 150 155 160
Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
180 185 190
Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
195 200 205
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
210 215 220
Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro
225 230 235 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 2211
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 2211
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Ala Ser Thr Leu Tyr Met
65 70 75 80

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 2212

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2212

caagtccaac tcgtccagtc cggtgcagaa gtcaagaaac caggagcttc cgtgaaagtg 60

tcgtgcaaag cttcaggctt caccttccgc gactattaca tggcctgggt ccgccaagcg 120

cccggacagc ggctggagtg gatggggtcc atttcctacg aggggaaccc ctactatgga 180

gattccgtga agggcagagt gacgatcact cgggataact ccgcctccac tctctacatg 240

gaactgtcct cgcttcggag cgaagatacc gcggtgtact actgcgcccg ccacgaccat 300

aacaacgtgg actggttcgc ctactgggga caggggaccc tcgtgaccgt gtcctct 357

<210> 2213

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2213

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

Val Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 2214

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2214

gacattcaga tgacccagtc cccgagctcg ctgtccgcct ccgtgggaga cagagtgaca 60

atcacttgca agagcagcca gtcactgttg tactccgaga acaagaagaa ctacctcgcc 120

tggtaccagc agaagccggg aaaggtccct aagctgctga tcttctgggc cagcactagg 180

gagtcgggag tgccgtcacg gttcagcgga tcgggatcgg gtaccgactt caccctgact 240

atctcctccc tgcaacctga ggacgtggcc acctactact gtcagcagta ctacaatttt 300

cccaccttcg gccagggtac caagctggaa atcaag 336

<210> 2215

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 2215

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Ala Ser Thr Leu Tyr Met
65 70 75 80
Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
130 135 140
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160
Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu
180 185 190
Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
210 215 220
Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro
225 230 235 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 2216
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 2216
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Gln Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Ile Ser Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 2217
<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2217

gaagtccaac tggtgcagtc aggagcagaa gtcaaaaaac caggagaaag cctcaagatc 60

agctgcaagg gctcgggttt caccttccgg gactactata tggcctgggt cagacagatg 120

ccgggaaagg gactggaatg gatggggtca atcagctacg agggcaaccc ctactacgga 180

gactccgtga agggacaggt cacaatctcc cgggacaact cgatttccac tctgtatctg 240

caatggagct ccctcaaggc ctccgacact gcgatgtact actgtgcgcg gcatgaccac 300

aacaatgtgg attggttcgc ctactgggga cagggaaccc tcgtgaccgt gtccagc 357

<210> 2218

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2218

gatatccaaa tgacccagtc gccctcctca ctctccgcct ccgtgggaga tcgcgtgacc 60

attacttgca agagctcgca gtccctgctg tactccgaga acaagaagaa ctacttggcc 120

tggtaccagc agaagcccgg caaagtgccg aagctgctta tcttttgggc ctcgaccagg 180

gaaagcggag tgccgtcacg cttctccggc tccgggtctg gcaccgactt cactctgact 240

atttcctccc tgcaacctga ggacgtggct acctactact gccagcagta ctacaacttc 300

cctaccttcg gccaagggac gaagctggag atcaag 336

<210> 2219

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 2219

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Ile Ser Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160

Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu
180 185 190

Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
210 215 220

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro
225 230 235 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 2220

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2220

gaagtgcagt tggtccaatc aggcgcagaa gtgaagaaac ccggagaatc attgaagatt 60

tcgtgcaaag gaagcgggtt cacattccgc gattactaca tggcgtgggt cagacagatg 120

ccgggaaagg gactcgagtg gatggggtcc atcagctacg aaggaaaccc ttactacggg 180

gactccgtga agggccaggt caccatctcc cgcgacaact caatctccac tctgtatctg 240

caatggtcga gcctcaaggc ctctgatact gcgatgtact actgcgctcg gcatgaccac 300

aacaacgtgg actggttcgc ttactgggga cagggtaccc ttgtgaccgt gtcctcc 357

<210> 2221

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2221

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 2222
<211> 336
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"
<400> 2222
gagatcgtga tgactcagtc ccctgccacc ctctcgctgt cccccgggga gagggccacg 60
ctgtcctgca agagctccca gtcactgctg tattccgaaa acaagaagaa ctacctcgcc 120
tggtaccaac agaagccggg acaggccccg cggcttctga tcttctgggc ctccactcgg 180

gagtccggca ttccggcccg cttctccggc tcggggagcg gaactgactt caccctgacc 240
atcagcagcc tgcagccaga ggacctcgca gtgtactact gtcaacagta ctacaatttc 300
cccacctttg gccagggtac caagctggag attaag 336
<210> 2223
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 2223
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Gln Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Ile Ser Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
145 150 155 160
Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn
165 170 175
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190
Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
210 215 220
Pro Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro
225 230 235 240
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 2224
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2224

Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 2225

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2225

Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 2226

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2226

Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
1 5

<210> 2227

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 2227
Ser Trp Asn Ser Gly Ser
1 5
<210> 2228
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"
<400> 2228
Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr Ala
1 5
<210> 2229
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 2229
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5
<210> 2230
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 2230

Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 2231

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2231

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2232

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2232

gaggtgcagc tggtcgagtc ggggggagga ttggtgcagc cgggcagaag cctgcggctc 60

tcatgtgccg cctccggctt cacctttaac gactacgcaa tgcactgggt cagacaggct 120

cctgggaagg gcctggaatg ggtgtccacc atttcctgga actccgggag catcggctac 180

gctgactccg tgaagggccg cttcacgatt agccgcgata acgcgaaaaa gagcctgtac 240

ctccaaatga actccctgcg ggccgaagat accgcccttt actactgcgc gaaggacatt 300

cagtatggaa actactacta cggaatggac gtctggggac aggggaccac agtgaccgtg 360

tcaagc 366

<210> 2233

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2233

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 2234

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2234

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr

1 5

<210> 2235

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2235

Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

1 5

<210> 2236

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2236

Asp Ala Ser

1

<210> 2237

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2237

Arg Ser Asn Trp Pro Ile

1 5

<210> 2238

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2238

Gln Ser Val Ser Ser Tyr

1 5

<210> 2239

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2239

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 2240

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2240

gaaatcgtgc tgacccagag cccagccact ttgtcactgt cccccggcga aagagccact 60

ctgtcctgcc gggcatcgca gtccgtgtcg tcctacctgg cctggtacca gcaaaagccc 120

ggacaagccc ctcgccttct catctacgac gcctccaatc gcgcgaccgg aatcccggcc 180
aggttctccg ggagcggttc aggcactgac ttcaccctga ccatctcgtc cctggagccg 240
gaggatttcg ccgtgtatta ctgccagcag cggtccaact ggcccatcac cttcggccaa 300
gggactcggc tcgaaatcaa g 321

<210> 2241
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 2241

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
130 135 140

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
145 150 155 160
Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
165 170 175
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp
180 185 190
Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly

195 200 205
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp
210 215 220
Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr Phe
225 230 235 240
Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245

<210> 2242

<211> 747

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 2242

gaggtgcagc tggtcgagtc gggggggagga ttggtgcagc cgggcagaag cctgcggctc 60

tcatgtgccg cctccggctt cacctttaac gactacgcaa tgcactgggt cagacaggct 120

cctgggaagg gcctggaatg ggtgtccacc atttcctgga actccgggag catcggctac 180

gctgactccg tgaagggccg cttcacgatt agccgcgata acgcgaaaaa gagcctgtac 240

ctccaaatga actccctgcg ggccgaagat accgcccttt actactgcgc gaaggacatt 300

cagtatggaa actactacta cggaatggac gtctggggac aggggaccac agtgaccgtg 360

tcaagcggcg gtggaggatc tggcggagga ggttccggtg gcggtggatc gggaggggga 420

ggatcggaaa tcgtgctgac ccagagccca gccactttgt cactgtcccc cggcgaaaga 480

gccactctgt cctgccgggc atcgcagtcc gtgtcgtcct acctggcctg gtaccagcaa 540

aagcccggac aagcccctcg ccttctcatc tacgacgcct ccaatcgcgc gaccggaatc 600

ccggccaggt tctccgggag cggttcaggc actgacttca ccctgaccat ctcgtccctg 660

gagccggagg atttcgccgt gtattactgc cagcagcggt ccaactggcc catcaccttc 720

ggccaaggga ctcggctcga aatcaag 747

<210> 2243

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2243

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 2244

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2244

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Gln Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 2245

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2245

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr
130 135 140

Gln Thr Pro Ser Ser Gln Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met
145 150 155 160

Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn
165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu
180 185 190

Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ile
195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln
210 215 220

Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro
225 230 235 240

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245 250

<210> 2246

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2246

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Trp Phe Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2247

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2247

gaggtgcaac tgcagcagtc aggagcagaa ctggtcaagc cgggcgcatc cgtcaagatg 60

agctgcaagg cctcaggata caccttcact tcatacaaca tgcactgggt caagcagacg 120

cctgggcagg ggctggagtg gatcggtgcc atctaccccg gaaacggcga cacctcctac 180

aaccagaagt tcaagggaaa ggccaccctc accgctgata agtccagcag caccgcctac 240

atgcaactgt cgtccctgac ttcggaggac agcgctgact actattgcgc ccgctctaat 300

tactacggtt cctcctactg gttcttcgac gtgtggggcg cgggtaccac tgtgactgtc 360

tccagc 366

<210> 2248

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2248

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met
20 25 30

Asp Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 2249

<211> 318

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 2249

gacatcgtgc tcactcagtc gcccgccatt ctgagcgcta gccccggcga aaaggtcacc 60

atgacctgta gagcgtcatc ctcggtgaac tacatggact ggtaccagaa gaagccggga 120

tcgagcccta agccatggat ctacgccaca tccaatctgg cgtccggcgt gccggcccgg 180

ttcagcggga gcggctcagg cacctcctat tccctcacca tctcgagagt ggaggctgag 240

gatgcagcca cgtactactg tcagcagtgg tcgttcaacc ccccaacctt tggtggtgga 300

accaagctgg aaatcaag 318

<210> 2250

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2250

Gly Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser

<210> 2251

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2251

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met
20 25 30

Asp Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly Gly
100 105 110
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met
130 135 140
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp
145 150 155 160
Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr
165 170 175
Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala
180 185 190

Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser
195 200 205
Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asn
210 215 220
Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Trp Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr
225 230 235 240
Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 2252
<211> 738
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 2252

gacatcgtgc tcactcagtc gcccgccatt ctgagcgcta gccccggcga aaaggtcacc 60

atgacctgta gagcgtcatc ctcggtgaac tacatggact ggtaccagaa gaagccggga 120

tcgagcccta agccatggat ctacgccaca tccaatctgg cgtccggcgt gccggcccgg 180

ttcagcggga gcggctcagg cacctcctat tccctcacca tctcgagagt ggaggctgag 240

gatgcagcca cgtactactg tcagcagtgg tcgttcaacc ccccaacctt tggtggtgga 300

accaagctgg aaatcaaggg aagcacctcc ggcggaggtt ccggaggagg gtccggaggc 360

ggaggcagct ccgaggtgca actgcagcag tcaggagcag aactggtcaa gccgggcgca 420

tccgtcaaga tgagctgcaa ggcctcagga tacaccttca cttcatacaa catgcactgg 480

gtcaagcaga cgcctgggca ggggctggag tggatcggtg ccatctaccc cggaaacggc 540

gacacctcct acaaccagaa gttcaaggga aaggccaccc tcaccgctga taagtccagc 600

agcaccgcct acatgcaact gtcgtccctg acttcggagg acagcgctga ctactattgc 660

gcccgctcta attactacgg ttcctcctac tggttcttcg acgtgtgggg cgcgggtacc 720

actgtgactg tctccagc 738

<210> 2253

<211> 253

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2253

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
100 105 110
Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly

115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser
130 135 140
Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val
145 150 155 160
Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
165 170 175
Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile

180 185 190
Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly
195 200 205
Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
210 215 220
Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr
225 230 235 240
Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu

245 250

<210> 2254
<211> 127
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 2254
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn
20 25 30
Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
50 55 60
Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 2255
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 2255

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 2256
<211> 12
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 2256

Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
1 5 10

<210> 2257

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 2257

Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
1 5

<210> 2258

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 2258

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
1 5 10 15
Arg Gly

<210> 2259

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2259

Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 2260

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2260

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 2261

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2261

Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 2262

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2262

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val
1 5 10

<210> 2263
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 2263
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
1 5 10 15
Lys Gly

<210> 2264
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 2264
Leu Ala Glu Ala Ala Ala Lys
1 5

<210> 2265
<211> 487
<212> PRT

<213> Homo sapiens
<400> 2265
Met Ser Leu Pro Pro Ile Arg Leu Pro Ser Pro Tyr Gly Ser Asp Arg
1 5 10 15
Leu Val Gln Leu Ala Ala Arg Leu Arg Pro Ala Leu Cys Asp Thr Leu
20 25 30

Ile Thr Val Gly Ser Gln Glu Phe Pro Ala His Ser Leu Val Leu Ala
35 40 45
Gly Val Ser Gln Gln Leu Gly Arg Arg Gly Gln Trp Ala Leu Gly Glu
50 55 60

Gly Ile Ser Pro Ser Thr Phe Ala Gln Leu Leu Asn Phe Val Tyr Gly
65 70 75 80
Glu Ser Val Glu Leu Gln Pro Gly Glu Leu Arg Pro Leu Gln Glu Ala
85 90 95
Ala Arg Ala Leu Gly Val Gln Ser Leu Glu Glu Ala Cys Trp Arg Ala
100 105 110
Arg Gly Asp Arg Ala Lys Lys Pro Asp Pro Gly Leu Lys Lys His Gln
115 120 125

Glu Glu Pro Glu Lys Pro Ser Arg Asn Pro Glu Arg Glu Leu Gly Asp
130 135 140
Pro Gly Glu Lys Gln Lys Pro Glu Gln Val Ser Arg Thr Gly Gly Arg
145 150 155 160
Glu Gln Glu Met Leu His Lys His Ser Pro Pro Arg Gly Arg Pro Glu
165 170 175
Met Ala Gly Ala Thr Gln Glu Ala Gln Gln Glu Gln Thr Arg Ser Lys
180 185 190

Glu Lys Arg Leu Gln Ala Pro Val Gly Gln Arg Gly Ala Asp Gly Lys
195 200 205
His Gly Val Leu Thr Trp Leu Arg Glu Asn Pro Gly Gly Ser Glu Glu
210 215 220
Ser Leu Arg Lys Leu Pro Gly Pro Leu Pro Pro Ala Gly Ser Leu Gln
225 230 235 240
Thr Ser Val Thr Pro Arg Pro Ser Trp Ala Glu Ala Pro Trp Leu Val
245 250 255

Gly Gly Gln Pro Ala Leu Trp Ser Ile Leu Leu Met Pro Pro Arg Tyr
260 265 270
Gly Ile Pro Phe Tyr His Ser Thr Pro Thr Thr Gly Ala Trp Gln Glu

275 280 285

Val Trp Arg Glu Gln Arg Ile Pro Leu Ser Leu Asn Ala Pro Lys Gly

290 295 300

Leu Trp Ser Gln Asn Gln Leu Ala Ser Ser Ser Pro Thr Pro Gly Ser

305 310 315 320

Leu Pro Gln Gly Pro Ala Gln Leu Ser Pro Gly Glu Met Glu Glu Ser

325 330 335

Asp Gln Gly His Thr Gly Ala Leu Ala Thr Cys Ala Gly His Glu Asp

340 345 350

Lys Ala Gly Cys Pro Pro Arg Pro His Pro Pro Pro Ala Pro Pro Ala

355 360 365

Arg Ser Arg Pro Tyr Ala Cys Ser Val Cys Gly Lys Arg Phe Ser Leu

370 375 380

Lys His Gln Met Glu Thr His Tyr Arg Val His Thr Gly Glu Lys Pro

385 390 395 400

Phe Ser Cys Ser Leu Cys Pro Gln Arg Ser Arg Asp Phe Ser Ala Met

405 410 415

Thr Lys His Leu Arg Thr His Gly Ala Ala Pro Tyr Arg Cys Ser Leu

420 425 430

Cys Gly Ala Gly Cys Pro Ser Leu Ala Ser Met Gln Ala His Met Arg

435 440 445

Gly His Ser Pro Ser Gln Leu Pro Pro Gly Trp Thr Ile Arg Ser Thr

450 455 460

Phe Leu Tyr Ser Ser Ser Arg Pro Ser Arg Pro Ser Thr Ser Pro Cys

465 470 475 480

Cys Pro Ser Ser Ser Thr Thr

485

<210> 2266

<211> 2037

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2266

actcggcctt aagccgtcct gggtgtatgt gaggctgaaa gggaaggagg aacagggtct 60

gggccgctgt gtgctctgcc gtcatctcta agaaacaacc ataccactga atgctactgt 120

gtacttacaa accacactca tattcgtcac gtcatttcat cttcaccccc acctccaaat 180

gaggcttgaa atgagatgag atgttcctcc ctccccttc aaccatggac ctcacactgt 240

ggacttcctc ttagagcctc tgagttaggt acccaagcca aggcacaatg tccctgcccc 300

ccataagact gcccagcccc tatggctctg atcggctggt acagctagca gccaggctcc 360

ggccagcact ctgtgatact ctgatcaccg tagggagcca ggagttcccc gcccacagcc 420

tggtgctagc aggtgtcagc cagcagctgg gccgcagggg ccagtgggct ctgggagaag 480

gcatcagccc ttctaccttt gcccagctcc tgaactttgt gtatggggag agtgtagagc 540

tgcagcctgg agagctaagg ccccttcagg aggcggccag ggccttggga gtgcagtccc 600

tggaagaggc atgctggagg gctcgagggg acagggctaa aaagccagat ccaggcctga 660

agaaacatca ggaggagcca gagaaaccct caaggaatcc tgagagagaa ctgggggacc 720

ctggagagaa gcagaaacca gaacaggttt ctagaactgg tgggagagaa caggagatgt 780

tgcacaagca ctcgccacca agaggcagac ccgagatggc aggagcaacg caggaggctc 840

agcaggaaca gaccaggtca aaggagaaac gcctccaagc ccctgttggc caaaggggag 900

cagatgggaa gcatggagtg ctcacgtggt tgagggaaaa tccaggggggc tctgaggaaa 960

gtctgcgcaa gctccctggc ccccttcccc cagcaggctc cctgcaaacc agcgtcaccc 1020

ctaggccctc gtgggctgag gccccttggt tggtgggggg ccagcctgcc ctgtggagca 1080

tcctgctgat gccgcccaga tatggcattc ccttctacca tagcaccccc accactggag 1140

cctggcagga ggtctggcgg gaacagagga tcccactgtc cctaaatgcc cccaaagggc 1200

tctggagcca gaaccagttg gcctcctcca gccctacccc aggttccctc ccccagggcc 1260

ccgcacagct cagccctggg gagatggaag agtctgatca ggggcacaca ggcgcacttg 1320

caacctgtgc gggtcatgag gacaaggcag gctgcccacc tcgcccgcac cctcccccgg 1380

cccctcctgc tcggtctcgg ccctatgcgt gctctgtctg tggaaagagg ttttcactca 1440

agcatcagat ggagacgcac taccgagtcc acacaggaga gaagcccttc tcctgtagcc 1500

tttgtcctca gcgctcccgg gacttctcgg ccatgaccaa gcacctgcgg acacacgggg 1560

ccgctccgta ccgctgctcc ctgtgcgggg ccggctgtcc cagcctggcc tccatgcagg 1620

cgcacatgcg cggtcactcg cccagccaac tcccgcccgg atggaccatc cgctccacct 1680

tcctctactc ctcctcgagg ccgtctcggc cctcgacctc tccctgttgt ccttcttcct 1740

ccaccacctg acggggtgtc ggtagcgtct tagccaagag tccaattaaa gaacgaaaag 1800

cgggccggct cggcttctga cctggcaccg ctgctacggc ggcctagcaa attccgcccc 1860
agaagcgccc caggaagggc gccgagtgcc ctctcctgga cgatcgcggg tcgcagaagc 1920
ccaggccagc gagccctaca gagtgaggac actgaagtgt gcaggagcga aggttaacag 1980
taggggagat tgtcgatctc atcaccataa taaagagttt cctgtgccct cccttca 2037

<210> 2267
<211> 210
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 2267

Met Ser Thr Pro Thr Thr Gly Ala Trp Gln Glu Val Trp Arg Glu Gln
1 5 10 15
Arg Ile Pro Leu Ser Leu Asn Ala Pro Lys Gly Leu Trp Ser Gln Asn

20 25 30
Gln Leu Ala Ser Ser Ser Pro Thr Pro Gly Ser Leu Pro Gln Gly Pro
35 40 45
Ala Gln Leu Ser Pro Gly Glu Met Glu Glu Ser Asp Gln Gly His Thr
50 55 60
Gly Ala Leu Ala Thr Cys Ala Gly His Glu Asp Lys Ala Gly Cys Pro
65 70 75 80
Pro Arg Pro His Pro Pro Pro Ala Pro Pro Ala Arg Ser Arg Pro Tyr

85 90 95
Ala Cys Ser Val Cys Gly Lys Arg Phe Ser Leu Lys His Gln Met Glu
100 105 110
Thr His Tyr Arg Val His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Ser Cys Ser Leu
115 120 125
Cys Pro Gln Arg Ser Arg Asp Phe Ser Ala Met Thr Lys His Leu Arg
130 135 140
Thr His Gly Ala Ala Pro Tyr Arg Cys Ser Leu Cys Gly Ala Gly Cys

145 150 155 160
Pro Ser Leu Ala Ser Met Gln Ala His Met Arg Gly His Ser Pro Ser

165 170 175

Gln Leu Pro Pro Gly Trp Thr Ile Arg Ser Thr Phe Leu Tyr Ser Ser

180 185 190

Ser Arg Pro Ser Arg Pro Ser Thr Ser Pro Cys Cys Pro Ser Ser Ser

195 200 205

Thr Thr

210

<210> 2268

<211> 1097

<212

> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2268

actcggcctt aagccgtcct gggtgtatgt gaggctgaaa gggaaggagg aacagggtct 60

gggccgctgt gtgctctgcc gtcatctcta agaaacaacc ataccactga atgctactgt 120

gtacttacaa accacactca tattcgtcac gtcatttcat cttcaccccc acctccaaat 180

gagcaccccc accactggag cctggcagga ggtctggcgg gaacagagga tcccactgtc 240

cctaaatgcc cccaaagggc tctggagcca gaaccagttg gcctcctcca gccctacccc 300

aggttccctc ccccagggcc ccgcacagct cagccctggg gagatggaag agtctgatca 360

ggggcacaca ggcgcacttg caacctgtgc gggtcatgag gacaaggcag gctgcccacc 420

tcgcccgcac cctcccccgg cccctcctgc tcggtctcgg ccctatgcgt gctctgtctg 480

tggaaagagg ttttcactca agcatcagat ggagacgcac taccgagtcc acacaggaga 540

gaagcccttc tcctgtagcc tttgtcctca gcgctcccgg gacttctcgg ccatgaccaa 600

gcacctgcgg acacacgggg ccgctccgta ccgctgctcc ctgtgcgggg ccggctgtcc 660

cagcctggcc tccatgcagg cgcacatgcg cggtcactcg cccagccaac tcccgcccgg 720

atggaccatc cgctccacct tcctctactc ctcctcgagg ccgtctcggc cctcgacctc 780

tccctgttgt ccttcttcct ccaccacctg acggggtgtc ggtagcgtct tagccaagag 840

tccaattaaa gaacgaaaag cgggccggct cggcttctga cctggcaccg ctgctacggc 900

ggcctagcaa attccgcccc agaagcgccc caggaagggc gccgagtgcc ctctcctgga 960

cgatcgcggg tcgcagaagc ccaggccagc gagccctaca gagtgaggac actgaagtgt 1020

gcaggagcga aggttaacag taggggagat tgtcgatctc atcaccataa taaagagttt 1080

cctgtgccct cccttca 1097

<210> 2269

<211> 155

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2269

Met Glu Glu Ser Asp Gln Gly His Thr Gly Ala Leu Ala Thr Cys Ala

1 5 10 15

Gly His Glu Asp Lys Ala Gly Cys Pro Pro Arg Pro His Pro Pro Pro

20 25 30

Ala Pro Pro Ala Arg Ser Arg Pro Tyr Ala Cys Ser Val Cys Gly Lys

35 40 45

Arg Phe Ser Leu Lys His Gln Met Glu Thr His Tyr Arg Val His Thr

50 55 60

Gly Glu Lys Pro Phe Ser Cys Ser Leu Cys Pro Gln Arg Ser Arg Asp

65 70 75 80

Phe Ser Ala Met Thr Lys His Leu Arg Thr His Gly Ala Ala Pro Tyr

85 90 95

Arg Cys Ser Leu Cys Gly Ala Gly Cys Pro Ser Leu Ala Ser Met Gln

100 105 110

Ala His Met Arg Gly His Ser Pro Ser Gln Leu Pro Pro Gly Trp Thr

115 120 125

Ile Arg Ser Thr Phe Leu Tyr Ser Ser Ser Arg Pro Ser Arg Pro Ser

130 135 140

Thr Ser Pro Cys Cys Pro Ser Ser Ser Thr Thr

145 150 155

<210> 2270

<211> 1023

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2270

actcggcctt aagccgtcct gggtgtatgt gaggctgaaa gggaaggagg aacagggtct 60

gggccgctgt gtgctctgcc gtcatctcta agaaacaacc ataccactga atgctactgt 120

gtacttacaa accacactca tattcgtcac gtcatttcat cttcaccccc acctccaaat 180

gagcaccccc accactggag cctggcagga ggtctggcgg gaacagaggt tccctccccc 240

agggccccgc acagctcagc cctggggaga tggaagagtc tgatcagggg cacacaggcg 300

cacttgcaac ctgtgcgggt catgaggaca aggcaggctg cccacctcgc ccgcaccctc 360

ccccggcccc tcctgctcgg tctcggccct atgcgtgctc tgtctgtgga aagaggtttt 420

cactcaagca tcagatggag acgcactacc gagtccacac aggagagaag cccttctcct 480

gtagcctttg tcctcagcgc tcccgggact tctcggccat gaccaagcac ctgcggacac 540

acggggccgc tccgtaccgc tgctccctgt gcggggccgg ctgtcccagc ctggcctcca 600

tgcaggcgca catgcgcggt cactcgccca gccaactccc gcccggatgg accatccgct 660

ccaccttcct ctactcctcc tcgaggccgt ctcggccctc gacctctccc tgttgtcctt 720

cttcctccac cacctgacgg ggtgtcggta gcgtcttagc caagagtcca attaaagaac 780

gaaaagcggg ccggctcggc ttctgacctg gcaccgctgc tacggcggcc tagcaaattc 840

cgccccagaa gcgccccagg aagggcgccg agtgccctct cctggacgat cgcgggtcgc 900

agaagcccag gccagcgagc cctacagagt gaggacactg aagtgtgcag gagcgaaggt 960

taacagtagg ggagattgtc gatctcatca ccataataaa gagtttcctg tgccctccct 1020

tca 1023

<210> 2271

<400> 2271

000

<210> 2272

<400> 2272

000

<210> 2273

<400> 2273

000

<210> 2274

<400> 2274

000

<210> 2275

<400> 2275

000

<210> 2276

<400> 2276

000

<210> 2277

<400> 2277

000

<210> 2278

<400> 2278

000

<210> 2279

<400> 2279

000

<210> 2280

<400> 2280

000

<210> 2281

<400> 2281

000

<210> 2282

<400> 2282

000

<210> 2283

<400> 2283

000

<210> 2284

<400> 2284

000

<210> 2285

<400> 2285

000

<210> 2286

<400> 2286

000

<

210> 2287

<400> 2287

000

<210> 2288

<400> 2288

000

<210> 2289

<400> 2289

000

<210> 2290

<400> 2290

000

<210> 2291

<400> 2291

000

<210> 2292

<400> 2292

000

<210> 2293

<400> 2293

000

<210> 2294

<400> 2294

000

<210> 2295

<400> 2295

000

<210> 2296

<400> 2296

000

<210> 2297

<400> 2297

000

<210> 2298

<400> 2298

000

<210> 2299

<400> 2299

000

<210> 2300

<400> 2300

000

<210> 2301

<400> 2301

000

<210> 2302

<400> 2302

000

<210

> 2303

<400> 2303

000

<210> 2304

<400> 2304

000

<210> 2305

<400> 2305

000

<210> 2306

<400> 2306

000

<210> 2307

<400> 2307

000

<210> 2308

<400> 2308

000

<210> 2309

<400> 2309

000

<210> 2310

<400> 2310

000

<210> 2311

<400> 2311

000

<210> 2312

<400> 2312

000

<210> 2313

<400> 2313

000

<210> 2314

<400> 2314

000

<210> 2315

<400> 2315

000

<210> 2316

<400> 2316

000

<210> 2317

<400> 2317

000

<210> 2318

<400> 2318

000

<210>

2319

<400> 2319

000

<210> 2320

<400> 2320

000

<210> 2321

<400> 2321

000

<210> 2322

<400> 2322

000

<210> 2323

<400> 2323

000

<210> 2324

<400> 2324

000

<210> 2325

<400> 2325

000

<210> 2326

<400> 2326

000

<210> 2327

<400> 2327

000

<210> 2328

<400> 2328

000

<210> 2329

<400> 2329

000

<210> 2330

<400> 2330

000

<210> 2331

<400> 2331

000

<210> 2332

<400> 2332

000

<210> 2333

<400> 2333

000

<210> 2334

<400> 2334

000

<210> 2335

<400> 2335

000

<210> 2336

<400> 2336

000

<210> 2337

<400> 2337

000

<210> 2338

<400> 2338

000

<210> 2339

<400> 2339

000

<210> 2340

<400> 2340

000

<210> 2341

<400> 2341

000

<210> 2342

<400> 2342

000

<210> 2343

<400> 2343

000

<210> 2344

<400> 2344

000

<210> 2345

<400> 2345

000

<210> 2346

<400> 2346

000

<210> 2347

<400> 2347

000

<210> 2348

<400> 2348

000

<210> 2349

<400> 2349

000

<210> 2350

<400> 2350

000

<210> 2351

<

400> 2351

000

<210> 2352

<400> 2352

000

<210> 2353

<400> 2353

000

<210> 2354

<400> 2354

000

<210> 2355

<400> 2355

000

<210> 2356

<400> 2356

000

<210> 2357

<400> 2357

000

<210> 2358

<400> 2358

000

<210> 2359

<400> 2359

000

<210> 2360

<400> 2360

000

<210> 2361

<400> 2361

000

<210> 2362

<400> 2362

000

<210> 2363

<400> 2363

000

<210> 2364

<400> 2364

000

<210> 2365

<400> 2365

000

<210> 2366

<400> 2366

000

<210> 2367

<400

> 2367

000

<210> 2368

<400> 2368

000

<210> 2369

<400> 2369

000

<210> 2370

<400> 2370

000

<210> 2371

<400> 2371

000

<210> 2372

<400> 2372

000

<210> 2373

<400> 2373

000

<210> 2374

<400> 2374

000

<210> 2375

<400> 2375

000

<210> 2376

<400> 2376

000

<210> 2377

<400> 2377

000

<210> 2378

<400> 2378

000

<210> 2379

<400> 2379

000

<210> 2380

<400> 2380

000

<210> 2381

<400> 2381

000

<210> 2382

<400> 2382

000

<210> 2383

<400>

2383

000

<210> 2384

<400> 2384

000

<210> 2385

<400> 2385

000

<210> 2386

<400> 2386

000

<210> 2387

<400> 2387

000

<210> 2388

<400> 2388

000

<210> 2389

<400> 2389

000

<210> 2390

<400> 2390

000

<210> 2391

<400> 2391

000

<210> 2392

<400> 2392

000

<210> 2393

<400> 2393

000

<210> 2394

<400> 2394

000

<210> 2395

<400> 2395

000

<210> 2396

<400> 2396

000

<210> 2397

<400> 2397

000

<210> 2398

<400> 2398

000

<210> 2399

<400> 2399

000

<210> 2400

<400> 2400

000

<210> 2401

<400> 2401

000

<210> 2402

<400> 2402

000

<210> 2403

<400> 2403

000

<210> 2404

<400> 2404

000

<210> 2405

<400> 2405

000

<210> 2406

<400> 2406

000

<210> 2407

<400> 2407

000

<210> 2408

<400> 2408

000

<210> 2409

<400> 2409

000

<210> 2410

<400> 2410

000

<210> 2411

<400> 2411

000

<210> 2412

<400> 2412

000

<210> 2413

<400> 2413

000

<210> 2414

<400> 2414

000

<210> 2415

<400> 2415

000

<210> 2416

<400> 2416

000

<210> 2417

<400> 2417

000

<210> 2418

<400> 2418

000

<210> 2419

<400> 2419

000

<210> 2420

<400> 2420

000

<210> 2421

<400> 2421

000

<210> 2422

<400> 2422

000

<210> 2423

<400> 2423

000

<210> 2424

<400> 2424

000

<210> 2425

<400> 2425

000

<210> 2426

<400> 2426

000

<210> 2427

<400> 2427

000

<210> 2428

<400> 2428

000

<210> 2429

<400> 2429

000

<210> 2430

<400> 2430

000

<210> 2431

<400> 2431

000

<

210> 2432

<400> 2432

000

<210> 2433

<400> 2433

000

<210> 2434

<400> 2434

000

<210> 2435

<400> 2435

000

<210> 2436

<400> 2436

000

<210> 2437

<400> 2437

000

<210> 2438

<400> 2438

000

<210> 2439

<400> 2439

000

<210> 2440

<400> 2440

000

<210> 2441

<400> 2441

000

<210> 2442

<400> 2442

000

<210> 2443

<400> 2443

000

<210> 2444

<400> 2444

000

<210> 2445

<400> 2445

000

<210> 2446

<400> 2446

000

<210> 2447

<400> 2447

000

<210

> 2448

<400> 2448

000

<210> 2449

<400> 2449

000

<210> 2450

<400> 2450

000

<210> 2451

<400> 2451

000

<210> 2452

<400> 2452

000

<210> 2453

<400> 2453

000

<210> 2454

<400> 2454

000

<210> 2455

<400> 2455

000

<210> 2456

<400> 2456

000

<210> 2457

<400> 2457

000

<210> 2458

<400> 2458

000

<210> 2459

<400> 2459

000

<210> 2460

<400> 2460

000

<210> 2461

<400> 2461

000

<210> 2462

<400> 2462

000

<210> 2463

<400> 2463

000

<210>

2464

<400> 2464

000

<210> 2465

<400> 2465

000

<210> 2466

<400> 2466

000

<210> 2467

<400> 2467

000

<210> 2468

<400> 2468

000

<210> 2469

<400> 2469

000

<210> 2470

<400> 2470

000

<210> 2471

<400> 2471

000

<210> 2472

<400> 2472

000

<210> 2473

<400> 2473

000

<210> 2474

<400> 2474

000

<210> 2475

<400> 2475

000

<210> 2476

<400> 2476

000

<210> 2477

<400> 2477

000

<210> 2478

<400> 2478

000

<210> 2479

<400> 2479

000

<210> 2480

<400> 2480

000

<210> 2481

<400> 2481

000

<210> 2482

<400> 2482

000

<210> 2483

<400> 2483

000

<210> 2484

<400> 2484

000

<210> 2485

<400> 2485

000

<210> 2486

<400> 2486

000

<210> 2487

<400> 2487

000

<210> 2488

<400> 2488

000

<210> 2489

<400> 2489

000

<210> 2490

<400> 2490

000

<210> 2491

<400> 2491

000

<210> 2492

<400> 2492

000

<210> 2493

<400> 2493

000

<210> 2494

<400> 2494

000

<210> 2495

<400> 2495

000

<210> 2496

<

400> 2496

000

<210> 2497

<400> 2497

000

<210> 2498

<400> 2498

000

<210> 2499

<400> 2499

000

<210> 2500

<400> 2500

000

<210> 2501

<400> 2501

000

<210> 2502

<400> 2502

000

<210> 2503

<400> 2503

000

<210> 2504

<400> 2504

000

<210> 2505

<400> 2505

000

<210> 2506

<400> 2506

000

<210> 2507

<400> 2507

000

<210> 2508

<400> 2508

000

<210> 2509

<400> 2509

000

<210> 2510

<400> 2510

000

<210> 2511

<400> 2511

000

<210> 2512

<400

> 2512

000

<210> 2513

<400> 2513

000

<210> 2514

<400> 2514

000

<210> 2515

<400> 2515

000

<210> 2516

<400> 2516

000

<210> 2517

<400> 2517

000

<210> 2518

<400> 2518

000

<210> 2519

<400> 2519

000

<210> 2520

<400> 2520

000

<210> 2521

<400> 2521

000

<210> 2522

<400> 2522

000

<210> 2523

<400> 2523

000

<210> 2524

<400> 2524

000

<210> 2525

<400> 2525

000

<210> 2526

<400> 2526

000

<210> 2527

<400> 2527

000

<210> 2528

<400>

2528

000

<210> 2529

<400> 2529

000

<210> 2530

<400> 2530

000

<210> 2531

<400> 2531

000

<210> 2532

<400> 2532

000

<210> 2533

<400> 2533

000

<210> 2534

<400> 2534

000

<210> 2535

<400> 2535

000

<210> 2536

<400> 2536

000

<210> 2537

<400> 2537

000

<210> 2538

<400> 2538

000

<210> 2539

<400> 2539

000

<210> 2540

<400> 2540

000

<210> 2541

<400> 2541

000

<210> 2542

<400> 2542

000

<210> 2543

<400> 2543

000

<210> 2544

<400> 2544

000

<210> 2545

<400> 2545

000

<210> 2546

<400> 2546

000

<210> 2547

<400> 2547

000

<210> 2548

<400> 2548

000

<210> 2549

<400> 2549

000

<210> 2550

<400> 2550

000

<210> 2551

<400> 2551

000

<210> 2552

<400> 2552

000

<210> 2553

<400> 2553

000

<210> 2554

<400> 2554

000

<210> 2555

<400> 2555

000

<210> 2556

<400> 2556

000

<210> 2557

<400> 2557

000

<210> 2558

<400> 2558

000

<210> 2559

<400> 2559

000

<210> 2560

<400> 2560

000

<210> 2561

<400> 2561

000

<210> 2562

<400> 2562

000

<210> 2563

<400> 2563

000

<210> 2564

<400> 2564

000

<210> 2565

<400> 2565

000

<210> 2566

<400> 2566

000

<210> 2567

<400> 2567

000

<210> 2568

<400> 2568

000

<210> 2569

<400> 2569

000

<210> 2570

<400> 2570

000

<210> 2571

<400> 2571

000

<210> 2572

<400> 2572

000

<210> 2573

<400> 2573

000

<210> 2574

<400> 2574

000

<210> 2575

<400> 2575

000

<210> 2576

<400> 2576

000

<

210> 2577

<400> 2577

000

<210> 2578

<400> 2578

000

<210> 2579

<400> 2579

000

<210> 2580

<400> 2580

000

<210> 2581

<400> 2581

000

<210> 2582

<400> 2582

000

<210> 2583

<400> 2583

000

<210> 2584

<400> 2584

000

<210> 2585

<400> 2585

000

<210> 2586

<400> 2586

000

<210> 2587

<400> 2587

000

<210> 2588

<400> 2588

000

<210> 2589

<400> 2589

000

<210> 2590

<400> 2590

000

<210> 2591

<400> 2591

000

<210> 2592

<400> 2592

000

<210

> 2593

<400> 2593

000

<210> 2594

<400> 2594

000

<210> 2595

<400> 2595

000

<210> 2596

<400> 2596

000

<210> 2597

<400> 2597

000

<210> 2598

<400> 2598

000

<210> 2599

<400> 2599

000

<210> 2600

<400> 2600

000

<210> 2601

<400> 2601

000

<210> 2602

<400> 2602

000

<210> 2603

<400> 2603

000

<210> 2604

<400> 2604

000

<210> 2605

<400> 2605

000

<210> 2606

<400> 2606

000

<210> 2607

<400> 2607

000

<210> 2608

<400> 2608

000

<210>

2609

<400> 2609

000

<210> 2610

<400> 2610

000

<210> 2611

<400> 2611

000

<210> 2612

<400> 2612

000

<210> 2613

<400> 2613

000

<210> 2614

<400> 2614

000

<210> 2615

<400> 2615

000

<210> 2616

<400> 2616

000

<210> 2617

<400> 2617

000

<210> 2618

<400> 2618

000

<210> 2619

<400> 2619

000

<210> 2620

<400> 2620

000

<210> 2621

<400> 2621

000

<210> 2622

<400> 2622

000

<210> 2623

<400> 2623

000

<210> 2624

<400> 2624

000

<210> 2625

<400> 2625

000

<210> 2626

<400> 2626

000

<210> 2627

<400> 2627

000

<210> 2628

<400> 2628

000

<210> 2629

<400> 2629

000

<210> 2630

<400> 2630

000

<210> 2631

<400> 2631

000

<210> 2632

<400> 2632

000

<210> 2633

<400> 2633

000

<210> 2634

<400> 2634

000

<210> 2635

<400> 2635

000

<210> 2636

<400> 2636

000

<210> 2637

<400> 2637

000

<210> 2638

<400> 2638

000

<210> 2639

<400> 2639

000

<210> 2640

<400> 2640

000

<210> 2641

<

400> 2641

000

<210> 2642

<400> 2642

000

<210> 2643

<400> 2643

000

<210> 2644

<400> 2644

000

<210> 2645

<400> 2645

000

<210> 2646

<400> 2646

000

<210> 2647

<400> 2647

000

<210> 2648

<400> 2648

000

<210> 2649

<400> 2649

000

<210> 2650

<400> 2650

000

<210> 2651

<400> 2651

000

<210> 2652

<400> 2652

000

<210> 2653

<400> 2653

000

<210> 2654

<400> 2654

000

<210> 2655

<400> 2655

000

<210> 2656

<400> 2656

000

<210> 2657

<400

> 2657

000

<210> 2658

<400> 2658

000

<210> 2659

<400> 2659

000

<210> 2660

<400> 2660

000

<210> 2661

<400> 2661

000

<210> 2662

<400> 2662

000

<210> 2663

<400> 2663

000

<210> 2664

<400> 2664

000

<210> 2665

<400> 2665

000

<210> 2666

<400> 2666

000

<210> 2667

<400> 2667

000

<210> 2668

<400> 2668

000

<210> 2669

<400> 2669

000

<210> 2670

<400> 2670

000

<210> 2671

<400> 2671

000

<210> 2672

<400> 2672

000

<210> 2673

<400>

2673

000

<210> 2674

<400> 2674

000

<210> 2675

<400> 2675

000

<210> 2676

<400> 2676

000

<210> 2677

<400> 2677

000

<210> 2678

<400> 2678

000

<210> 2679

<400> 2679

000

<210> 2680

<400> 2680

000

<210> 2681

<400> 2681

000

<210> 2682

<400> 2682

000

<210> 2683

<400> 2683

000

<210> 2684

<400> 2684

000

<210> 2685

<400> 2685

000

<210> 2686

<400> 2686

000

<210> 2687

<400> 2687

000

<210> 2688

<400> 2688

000

<210> 2689

<400> 2689

000

<210> 2690

<400> 2690

000

<210> 2691

<400> 2691

000

<210> 2692

<400> 2692

000

<210> 2693

<400> 2693

000

<210> 2694

<400> 2694

000

<210> 2695

<400> 2695

000

<210> 2696

<400> 2696

000

<210> 2697

<400> 2697

000

<210> 2698

<400> 2698

000

<210> 2699

<400> 2699

000

<210> 2700

<400> 2700

000

<210> 2701

<400> 2701

000

<210> 2702

<400> 2702

000

<210> 2703

<400> 2703

000

<210> 2704

<400> 2704

000

<210> 2705

<400> 2705

000

<210> 2706

<400> 2706

000

<210> 2707

<400> 2707

000

<210> 2708

<400> 2708

000

<210> 2709

<400> 2709

000

<210> 2710

<400> 2710

000

<210> 2711

<400> 2711

000

<210> 2712

<400> 2712

000

<210> 2713

<400> 2713

000

<210> 2714

<400> 2714

000

<210> 2715

<400> 2715

000

<210> 2716

<400> 2716

000

<210> 2717

<400> 2717

000

<210> 2718

<400> 2718

000

<210> 2719

<400> 2719

000

<210> 2720

<400> 2720

000

<210> 2721

<400> 2721

000

<

210> 2722

<400> 2722

000

<210> 2723

<400> 2723

000

<210> 2724

<400> 2724

000

<210> 2725

<400> 2725

000

<210> 2726

<400> 2726

000

<210> 2727

<400> 2727

000

<210> 2728

<400> 2728

000

<210> 2729

<400> 2729

000

<210> 2730

<400> 2730

000

<210> 2731

<400> 2731

000

<210> 2732

<400> 2732

000

<210> 2733

<400> 2733

000

<210> 2734

<400> 2734

000

<210> 2735

<400> 2735

000

<210> 2736

<400> 2736

000

<210> 2737

<400> 2737

000

<210

> 2738

<400> 2738

000

<210> 2739

<400> 2739

000

<210> 2740

<400> 2740

000

<210> 2741

<400> 2741

000

<210> 2742

<400> 2742

000

<210> 2743

<400> 2743

000

<210> 2744

<400> 2744

000

<210> 2745

<400> 2745

000

<210> 2746

<400> 2746

000

<210> 2747

<400> 2747

000

<210> 2748

<400> 2748

000

<210> 2749

<400> 2749

000

<210> 2750

<400> 2750

000

<210> 2751

<400> 2751

000

<210> 2752

<400> 2752

000

<210> 2753

<400> 2753

000

<210>

2754

<400> 2754

000

<210> 2755

<400> 2755

000

<210> 2756

<400> 2756

000

<210> 2757

<400> 2757

000

<210> 2758

<400> 2758

000

<210> 2759

<400> 2759

000

<210> 2760

<400> 2760

000

<210> 2761

<400> 2761

000

<210> 2762

<400> 2762

000

<210> 2763

<400> 2763

000

<210> 2764

<400> 2764

000

<210> 2765

<400> 2765

000

<210> 2766

<400> 2766

000

<210> 2767

<400> 2767

000

<210> 2768

<400> 2768

000

<210> 2769

<400> 2769

000

<210> 2770

<400> 2770

000

<210> 2771

<400> 2771

000

<210> 2772

<400> 2772

000

<210> 2773

<400> 2773

000

<210> 2774

<400> 2774

000

<210> 2775

<400> 2775

000

<210> 2776

<400> 2776

000

<210> 2777

<400> 2777

000

<210> 2778

<400> 2778

000

<210> 2779

<400> 2779

000

<210> 2780

<400> 2780

000

<210> 2781

<400> 2781

000

<210> 2782

<400> 2782

000

<210> 2783

<400> 2783

000

<210> 2784

<400> 2784

000

<210> 2785

<400> 2785

000

<210> 2786

<

400> 2786

000

<210> 2787

<400> 2787

000

<210> 2788

<400> 2788

000

<210> 2789

<400> 2789

000

<210> 2790

<400> 2790

000

<210> 2791

<400> 2791

000

<210> 2792

<400> 2792

000

<210> 2793

<400> 2793

000

<210> 2794

<400> 2794

000

<210> 2795

<400> 2795

000

<210> 2796

<400> 2796

000

<210> 2797

<400> 2797

000

<210> 2798

<400> 2798

000

<210> 2799

<400> 2799

000

<210> 2800

<400> 2800

000

<210> 2801

<400> 2801

000

<210> 2802

<400

> 2802

000

<210> 2803

<400> 2803

000

<210> 2804

<400> 2804

000

<210> 2805

<400> 2805

000

<210> 2806

<400> 2806

000

<210> 2807

<400> 2807

000

<210> 2808

<400> 2808

000

<210> 2809

<400> 2809

000

<210> 2810

<400> 2810

000

<210> 2811

<400> 2811

000

<210> 2812

<400> 2812

000

<210> 2813

<400> 2813

000

<210> 2814

<400> 2814

000

<210> 2815

<400> 2815

000

<210> 2816

<400> 2816

000

<210> 2817

<400> 2817

000

<210> 2818

<400>

2818

000

<210> 2819

<400> 2819

000

<210> 2820

<400> 2820

000

<210> 2821

<400> 2821

000

<210> 2822

<400> 2822

000

<210> 2823

<400> 2823

000

<210> 2824

<400> 2824

000

<210> 2825

<400> 2825

000

<210> 2826

<400> 2826

000

<210> 2827

<400> 2827

000

<210> 2828

<400> 2828

000

<210> 2829

<400> 2829

000

<210> 2830

<400> 2830

000

<210> 2831

<400> 2831

000

<210> 2832

<400> 2832

000

<210> 2833

<400> 2833

000

<210> 2834

<400> 2834

000

<210> 2835

<400> 2835

000

<210> 2836

<400> 2836

000

<210> 2837

<400> 2837

000

<210> 2838

<400> 2838

000

<210> 2839

<400> 2839

000

<210> 2840

<400> 2840

000

<210> 2841

<400> 2841

000

<210> 2842

<400> 2842

000

<210> 2843

<400> 2843

000

<210> 2844

<400> 2844

000

<210> 2845

<400> 2845

000

<210> 2846

<400> 2846

000

<210> 2847

<400> 2847

000

<210> 2848

<400> 2848

000

<210> 2849

<400> 2849

000

<210> 2850

<400> 2850

000

<210> 2851

<400> 2851

000

<210> 2852

<400> 2852

000

<210> 2853

<400> 2853

000

<210> 2854

<400> 2854

000

<210> 2855

<400> 2855

000

<210> 2856

<400> 2856

000

<210> 2857

<400> 2857

000

<210> 2858

<400> 2858

000

<210> 2859

<400> 2859

000

<210> 2860

<400> 2860

000

<210> 2861

<400> 2861

000

<210> 2862

<400> 2862

000

<210> 2863

<400> 2863

000

<210> 2864

<400> 2864

000

<210> 2865

<400> 2865

000

<210> 2866

<400> 2866

000

<

210> 2867

<400> 2867

000

<210> 2868

<400> 2868

000

<210> 2869

<400> 2869

000

<210> 2870

<400> 2870

000

<210> 2871

<400> 2871

000

<210> 2872

<400> 2872

000

<210> 2873

<400> 2873

000

<210> 2874

<400> 2874

000

<210> 2875

<400> 2875

000

<210> 2876

<400> 2876

000

<210> 2877

<400> 2877

000

<210> 2878

<400> 2878

000

<210> 2879

<400> 2879

000

<210> 2880

<400> 2880

000

<210> 2881

<400> 2881

000

<210> 2882

<400> 2882

000

<210

> 2883

<400> 2883

000

<210> 2884

<400> 2884

000

<210> 2885

<400> 2885

000

<210> 2886

<400> 2886

000

<210> 2887

<400> 2887

000

<210> 2888

<400> 2888

000

<210> 2889

<400> 2889

000

<210> 2890

<400> 2890

000

<210> 2891

<400> 2891

000

<210> 2892

<400> 2892

000

<210> 2893

<400> 2893

000

<210> 2894

<400> 2894

000

<210> 2895

<400> 2895

000

<210> 2896

<400> 2896

000

<210> 2897

<400> 2897

000

<210> 2898

<400> 2898

000

<210>

2899

<400> 2899

000

<210> 2900

<400> 2900

000

<210> 2901

<400> 2901

000

<210> 2902

<400> 2902

000

<210> 2903

<400> 2903

000

<210> 2904

<400> 2904

000

<210> 2905

<400> 2905

000

<210> 2906

<400> 2906

000

<210> 2907

<400> 2907

000

<210> 2908

<400> 2908

000

<210> 2909

<400> 2909

000

<210> 2910

<400> 2910

000

<210> 2911

<400> 2911

000

<210> 2912

<400> 2912

000

<210> 2913

<400> 2913

000

<210> 2914

<400> 2914

000

<210> 2915

<400> 2915

000

<210> 2916

<400> 2916

000

<210> 2917

<400> 2917

000

<210> 2918

<400> 2918

000

<210> 2919

<400> 2919

000

<210> 2920

<400> 2920

000

<210> 2921

<400> 2921

000

<210> 2922

<400> 2922

000

<210> 2923

<400> 2923

000

<210> 2924

<400> 2924

000

<210> 2925

<400> 2925

000

<210> 2926

<400> 2926

000

<210> 2927

<400> 2927

000

<210> 2928

<400> 2928

000

<210> 2929

<400> 2929

000

<210> 2930

<400> 2930

000

<210> 2931

<

400> 2931

000

<210> 2932

<400> 2932

000

<210> 2933

<400> 2933

000

<210> 2934

<400> 2934

000

<210> 2935

<400> 2935

000

<210> 2936

<400> 2936

000

<210> 2937

<400> 2937

000

<210> 2938

<400> 2938

000

<210> 2939

<400> 2939

000

<210> 2940

<400> 2940

000

<210> 2941

<400> 2941

000

<210> 2942

<400> 2942

000

<210> 2943

<400> 2943

000

<210> 2944

<400> 2944

000

<210> 2945

<400> 2945

000

<210> 2946

<400> 2946

000

<210> 2947

<400

> 2947

000

<210> 2948

<400> 2948

000

<210> 2949

<400> 2949

000

<210> 2950

<400> 2950

000

<210> 2951

<400> 2951

000

<210> 2952

<400> 2952

000

<210> 2953

<400> 2953

000

<210> 2954

<400> 2954

000

<210> 2955

<400> 2955

000

<210> 2956

<400> 2956

000

<210> 2957

<400> 2957

000

<210> 2958

<400> 2958

000

<210> 2959

<400> 2959

000

<210> 2960

<400> 2960

000

<210> 2961

<400> 2961

000

<210> 2962

<400> 2962

000

<210> 2963

<400>

2963

000

<210> 2964

<400> 2964

000

<210> 2965

<400> 2965

000

<210> 2966

<400> 2966

000

<210> 2967

<400> 2967

000

<210> 2968

<400> 2968

000

<210> 2969

<400> 2969

000

<210> 2970

<400> 2970

000

<210> 2971

<400> 2971

000

<210> 2972

<400> 2972

000

<210> 2973

<400> 2973

000

<210> 2974

<400> 2974

000

<210> 2975

<400> 2975

000

<210> 2976

<400> 2976

000

<210> 2977

<400> 2977

000

<210> 2978

<400> 2978

000

<210> 2979

<400> 2979

000

<210> 2980

<400> 2980

000

<210> 2981

<400> 2981

000

<210> 2982

<400> 2982

000

<210> 2983

<400> 2983

000

<210> 2984

<400> 2984

000

<210> 2985

<400> 2985

000

<210> 2986

<400> 2986

000

<210> 2987

<400> 2987

000

<210> 2988

<400> 2988

000

<210> 2989

<400> 2989

000

<210> 2990

<400> 2990

000

<210> 2991

<400> 2991

000

<210> 2992

<400> 2992

000

<210> 2993

<400> 2993

000

<210> 2994

<400> 2994

000

<210> 2995

<400> 2995

000

<210> 2996

<400> 2996

000

<210> 2997

<400> 2997

000

<210> 2998

<400> 2998

000

<210> 2999

<400> 2999

000

<210> 3000

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 3000

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 3001

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3001

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 3002

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3002

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 3003

<211> 284

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3003

```
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1               5                  10                  15
Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
            20                  25                  30
Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
        35                  40                  45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
    50                  55                  60
Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65                  70                  75                  80
Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
                85                  90                  95
Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
            100                 105                 110

Thr Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile
        115                 120                 125
Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn
    130                 135                 140
Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val
145                 150                 155                 160
Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys
                165                 170                 175

Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser
            180                 185                 190
Thr Val Thr Thr Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro
        195                 200                 205
Ser Gly Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala
    210                 215                 220
Ala Thr Thr Ala Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys
```

225 230 235 240

Ser Pro Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His
245 250 255
Gly Thr Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser
260 265 270
Ala Ser His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly
275 280

<210> 3004
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 3004
ccagccgatc agagccatag 20

<210> 3005
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 3005
gctctggagc cagaaccagt 20

<210> 3006
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 3006

ccacaggctt gaaatgagat g 21

<210> 3007

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3007

catacacaaa gttcaggagc 20

<210> 3008

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3008

gacaagaagc tgctgccaca 20

<210> 3009

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3009

ggaacctgga aggaacagtg 20

<210> 3010

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3010
atttccattc tctcgccacc 20
<210> 3011
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3011
ctgggcaaag gtagaagggc 20
<210> 3012
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3012
ggtctagtgc tctgcctcca 20
<210> 3013
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3013
gcgccaactc actgtaccat t 21
<210> 3014
<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3014

gtagcgaacg tgtccggcgt 20

<210> 3015

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 3015

His Ala Tyr Gly His Asp Gly Gly Phe Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 3016

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 3016

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ser Asn Val Ala

1 5 10

<210> 3017

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 3017

Ser Glu Ser Val Ser Ser Asn

1 5

<210> 3018

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 3018

Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asn

<210> 3019

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 3019

Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr

1 5

<210> 3020

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 3020

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

1 5

<210> 3021

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 3021

Tyr Pro Gly Thr Gly Gly

1 5

<210> 3022

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(20)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 3022

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 3023

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 3023

gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tgcagcccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 3024

<211> 86

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> variation

<222> (80)..(86)

<223> /replace=" "

<220><221> SITE

<222> (1)..(86)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<220>

<221

> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments"

<400> 3024

aacuuaccaa ggaacagcau agcaaguuaa aauaaggcua guccguuauc aacuugaaaa 60

aguggcaccg agucggugcu uuuuuu 86

<210> 3025

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3025

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 3026

<211> 74

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<220><221> variation

<222> (68)..(74)

<223> /replace=" "

<220><221> SITE

<222> (1)..(74)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments"

<400> 3026

aacagcauag caaguuaaaa uaaggcuagu ccguuaucaa cuugaaaaag uggcaccgag 60

ucggugcuuu uuuu 74

<210> 3027

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 3027

gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tggaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaag 339

<210> 3028

<211> 102

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(19)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<220><221> variation

<222> (96)..(102)

<223> /replace=" "

<220><221> SITE

<222> (1)..(102)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 3028

nnnnnnnnnn nnnnnnnnng uuuuagagcu agaaauagca aguuaaaaua aggcuagucc 60

guuaucaacu ugaaaaagug gcaccgaguc ggugcuuuuu uu 102

<210> 3029

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400>

3029

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 3030

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3030

gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tggaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 3031

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3031

acctactgga tgcac 15

<210> 3032

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3032

aatatctacc ccggcaccgg cggctctaac ttcgacgaga agtttaagaa t 51

<210> 3033

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3033

tggactaccg gcacaggcgc ctac 24

<210> 3034

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3034

ggctacacct tcactaccta c 21

<210> 3035

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3035

taccccggca ccggcggc 18

<210> 3036

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3036

aaatctagtc agtcactgct ggatagcggt aatcagaaga acttcctgac c 51

<210> 3037

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3037

tgggcctcta ctagagaatc a 21

<210> 3038

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3038

cagaacgact atagctaccc ctacacc 27

<210> 3039

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3039

agtcagtcac tgctggatag cggtaatcag aagaacttc 39

<210> 3040

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3040

tgggcctct 9

<210> 3041

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3041

gactatagct acccctac 18

<210> 3042

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 3042

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
115 120 125

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
180 185 190

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205
Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
210 215 220
Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285
Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
305 310 315 320

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
340 345 350
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

385 390 395 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe

405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 3043

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3043

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 3044
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 3044
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 3045

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3045

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 3046

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3046

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
85 90 95
Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 3047

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3047

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr

35 40 45

Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 3048

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 3048
Ser Tyr Trp Met Tyr
1 5

<210> 3049
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 3049
Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Asn

<210> 3050
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 3050
Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10
<210> 3051
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 3051

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 3052

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3052

Asp Pro Asn Ser Gly Ser

1 5

<210

> 3053

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3053

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 3054

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3054

gaagtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatt 60

agctgtaaag tctcaggcta caccttcact agctactgga tgtactgggt ccgacaggct 120

agagggcaaa gactggagtg gatcggtaga atcgacccta atagcggctc tactaagtat 180

aacgagaagt ttaagaatag gttcactatt agtagggata actctaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga atagcctgag agccgaggac accgccgtct actactgcgc tagagactat 300

agaaagggcc tgtacgctat ggactactgg ggtcaaggca ctaccgtgac cgtgtcttca 360

<210> 3055

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3055

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 3056
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 3056
Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 3057
<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3057

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1 5

<210> 3058

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3058

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 3059

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3059

Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

1 5

<210> 3060

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 3060

Trp Ala Ser

1

<210> 3061

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3061

Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

1 5

<210> 3062

<211> 1338

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3062

gaagtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatt 60

agctgtaaag tctcaggcta caccttcact agctactgga tgtactgggt ccgacaggct 120

agagggcaaa gactggagtg gatcggtaga atcgacccta atagcggctc tactaagtat 180

aacgagaagt ttaagaatag gttcactatt agtagggata actctaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga atagcctgag agccgaggac accgccgtct actactgcgc tagagactat 300

agaaagggcc tgtacgctat ggactactgg ggtcaaggca ctaccgtgac cgtgtcttca 360

gctagcacta agggcccgtc cgtgttcccc ctggcacctt gtagccggag cactagcgaa 420

tccaccgctg ccctcggctg cctggtcaag gattacttcc cggagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaacagcg gagccctgac ctccggagtg cacaccttcc ccgctgtgct gcagagctcc 540

gggctgtact cgctgtcgtc ggtggtcacg gtgccttcat ctagcctggg taccaagacc 600

tacacttgca acgtggacca caagccttcc aacactaagg tggacaagcg cgtcgaatcg 660

aagtacggcc caccgtgccc gccttgtccc gcgccggagt tcctcggcgg tccctcggtc 720

tttctgttcc caccgaagcc caaggacact ttgatgattt cccgcacccc tgaagtgaca 780

tgcgtggtcg tggacgtgtc acaggaagat ccggaggtgc agttcaattg gtacgtggat 840

ggcgtcgagg tgcacaacgc caaaaccaag ccgagggagg agcagttcaa ctccacttac 900

cgcgtcgtgt ccgtgctgac ggtgctgcat caggactggc tgaacgggaa ggagtacaag 960

tgcaaagtgt ccaacaaggg acttcctagc tcaatcgaaa agaccatctc gaaagccaag 1020

ggacagcccc gggaacccca agtgtatacc ctgccaccga gccaggaaga aatgactaag 1080

aaccaagtct cattgacttg ccttgtgaag ggcttctacc catcggatat cgccgtggaa 1140

tgggagtcca acggccagcc ggaaaacaac tacaagacca cccctccggt gctggactca 1200

gacggatcct tcttcctcta ctcgcggctg accgtggata agagcagatg gcaggaggga 1260

aatgtgttca gctgttctgt gatgcatgaa gccctgcaca accactacac tcagaagtcc 1320

ctgtccctct ccctggga 1338

<210> 3063

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3063

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 3064

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3064

gctattcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta aagcctctca ggacgtgggc accgccgtgg cctggtatct gcagaagcct 120

ggtcaatcac ctcagctgct gatctactgg gcctctacta gacacaccgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgac ttcaccttca ctatctcttc actggaagcc 240

gaggacgccg ctacctacta ctgtcagcag tataatagct acccccctgac cttcggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 3065

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3065

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 3066
<211> 642
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 3066
gctattcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60
atcacctgta aagcctctca ggacgtgggc accgccgtgg cctggtatct gcagaagcct 120
ggtcaatcac ctcagctgct gatctactgg gcctctacta gacacaccgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgac ttcaccttca ctatctcttc actggaagcc 240

gaggacgccg ctacctacta ctgtcagcag tataatagct acccccctgac cttcggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 3067

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 3067

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 3068

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3068

gaagtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatt 60

agctgtaaag tctcaggcta caccttcact agctactgga tgtactgggt ccgacaggct 120

accggtcaag gcctggagtg gatgggtaga atcgacccta atagcggctc tactaagtat 180

aacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcgc tagagactat 300

agaaagggcc tgtacgctat ggactactgg ggtcaaggca ctaccgtgac cgtgtcttca 360

<210> 3069

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3069

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445

<210> 3070

<211> 1338

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3070

gaagtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatt 60

agctgtaaag tctcaggcta caccttcact agctactgga tgtactgggt ccgacaggct 120

accggtcaag gcctggagtg gatgggtaga atcgacccta atagcggctc tactaagtat 180

aacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcgc tagagactat 300

agaaagggcc tgtacgctat ggactactgg ggtcaaggca ctaccgtgac cgtgtcttca 360

gctagcacta agggcccgtc cgtgttcccc ctggcacctt gtagccggag cactagcgaa 420

tccaccgctg ccctcggctg cctggtcaag gattacttcc cggagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaacagcg gagccctgac ctccggagtg cacaccttcc ccgctgtgct gcagagctcc 540

gggctgtact cgctgtcgtc ggtggtcacg gtgccttcat ctagcctggg taccaagacc 600

tacacttgca acgtggacca caagccttcc aacactaagg tggacaagcg cgtcgaatcg 660
aagtacggcc caccgtgccc gccttgtccc gcgccggagt tcctcggcgg tccctcggtc 720
tttctgttcc caccgaagcc caaggacact ttgatgattt cccgcacccc tgaagtgaca 780
tgcgtggtcg tggacgtgtc acaggaagat ccggaggtgc agttcaattg gtacgtggat 840
ggcgtcgagg tgcacaacgc caaaaccaag ccgagggagg agcagttcaa ctccacttac 900
cgcgtcgtgt ccgtgctgac ggtgctgcat caggactggc tgaacgggaa ggagtacaag 960
tgcaaagtgt ccaacaaggg acttcctagc tcaatcgaaa agaccatctc gaaagccaag 1020

ggacagcccc gggaacccca agtgtatacc ctgccaccga gccaggaaga aatgactaag 1080
aaccaagtct cattgacttg ccttgtgaag ggcttctacc catcggatat cgccgtggaa 1140
tgggagtcca acggccagcc ggaaaacaac tacaagacca cccctccggt gctggactca 1200
gacggatcct tcttcctcta ctcgcggctg accgtggata agagcagatg gcaggaggga 1260
aatgtgttca gctgttctgt gatgcatgaa gccctgcaca accactacac tcagaagtcc 1320
ctgtccctct ccctggga 1338

<210> 3071
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 3071

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 3072

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3072

gacgtcgtga tgactcagtc acccctgagc ctgcccgtga ccctggggca gcccgcctct 60

attagctgta aagcctctca ggacgtgggc accgccgtgg cctggtatca gcagaagcca 120

gggcaagccc ctagactgct gatctactgg gcctctacta gacacaccgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgag ttcaccctga ctatctcttc actgcagccc 240

gacgacttcg ctacctacta ctgtcagcag tataatagct acccccctgac cttcggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 3073

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3073

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 3074

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 3074

gacgtcgtga tgactcagtc acccctgagc ctgcccgtga ccctggggca gcccgcctct 60

attagctgta aagcctctca ggacgtgggc accgccgtgg cctggtatca gcagaagcca 120

gggcaagccc ctagactgct gatctactgg gcctctacta gacacaccgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgag ttcaccctga ctatctcttc actgcagccc 240

gacgacttcg ctacctacta ctgtcagcag tataatagct acccccctgac cttcggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 3075

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3075

agctactgga tgtac 15

<210> 3076

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3076

agaatcgacc ctaatagcgg ctctactaag tataacgaga agtttaagaa t 51

<210> 3077

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3077

gactatagaa agggcctgta cgctatggac tac 33

<210> 3078

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3078

ggctacacct tcactagcta c 21

<210> 3079

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3079

gaccctaata gcggctct 18

<210> 3080

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3080

aaagcctctc aggacgtggg caccgccgtg gcc 33

<210> 3081

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3081

tgggcctcta ctagacacac c 21

<210> 3082

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3082

cagcagtata atagctaccc cctgacc 27

<210> 3083

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3083

tctcaggacg tgggcaccgc c 21

<210> 3084

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3084

tgggcctct 9

<210> 3085

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3085

tataatagct acccccctg 18

<210> 3086

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 3086

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 3087

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3087

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 3088

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3088

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Thr Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 3089
<211> 216
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 3089
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110
Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
145 150 155 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215
<210> 3090
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 3090
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 3091

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3091

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 3092

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3092

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Asp Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 3093

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3093

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 3094
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 3094
Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 3095
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 3095
Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 3096

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3096

Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 3097

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3097

Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr

1 5

<210> 3098

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3098

Asn Thr Asp Thr Gly Glu

1 5

<210> 3099

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 3099

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
            20                  25                  30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
            100                 105                 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 3100
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"
<400> 3100

```
caagtgcagc tggtgcagtc gggagccgaa gtgaagaagc ctggagcctc ggtgaaggtg       60
tcgtgcaagg catccggatt caccctcacc aattacggga tgaactgggt cagacaggcc      120
```

cggggtcaac ggctggagtg gatcggatgg attaacaccg acaccgggga gcctacctac 180

gcggacgatt tcaagggacg gttcgtgttc tccctcgaca cctccgtgtc caccgcctac 240

ctccaaatct cctcactgaa agcggaggac accgccgtgt actattgcgc gaggaacccg 300

ccctactact acggaaccaa caacgccgaa gccatggact actggggcca gggcaccact 360

gtgactgtgt ccagc 375

<210> 3101

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3101

caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcctc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctctggctt caccctgacc aactacggca tgaactgggt gcgacaggcc 120

aggggccagc ggctggaatg gatcggctgg atcaacaccg acaccggcga gcctacctac 180

gccgacgact tcaagggcag attcgtgttc tccctggaca cctccgtgtc caccgcctac 240

ctgcagatct ccagcctgaa ggccgaggat accgccgtgt actactgcgc ccggaacccc 300

ccttactact acggcaccaa caacgccgag gccatggact attggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctct 375

<210> 3102

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3102

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130 135 140
Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
195 200 205
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Gly

450

<210> 3103

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3103

Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 3104

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3104

Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu

1 5

<210> 3105

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3105

Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 3106

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3106

Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

1 5

<210> 3107

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3107

Tyr Thr Ser

1

<210> 3108

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3108

Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp

1 5

<210> 3109

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3109

caagtgcagc tggtgcagtc gggagccgaa gtgaagaagc ctggagcctc ggtgaaggtg 60

tcgtgcaagg catccggatt caccctcacc aattacggga tgaactgggt cagacaggcc 120

cggggtcaac ggctggagtg gatcggatgg attaacaccg acaccgggga gcctacctac 180

gcggacgatt tcaagggacg gttcgtgttc tccctcgaca cctccgtgtc caccgcctac 240

ctccaaatct cctcactgaa agcggaggac accgccgtgt actattgcgc gaggaacccg 300

ccctactact acggaaccaa caacgccgaa gccatggact actggggcca gggcaccact 360

gtgactgtgt ccagcgcgtc cactaagggc ccgtccgtgt tccccctggc accttgtagc 420

cggagcacta gcgaatccac cgctgccctc ggctgcctgg tcaaggatta cttcccggag 480

cccgtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgacctccg gagtgcacac cttccccgct 540

gtgctgcaga gctccgggct gtactcgctg tcgtcggtgg tcacggtgcc ttcatctagc 600

ctgggtacca agacctacac ttgcaacgtg gaccacaagc cttccaacac taaggtggac 660

aagcgcgtcg aatcgaagta cggcccaccg tgcccgcctt gtcccgcgcc ggagttcctc 720

ggcggtccct cggtctttct gttcccaccg aagcccaagg acactttgat gatttcccgc 780

acccctgaag tgacatgcgt ggtcgtggac gtgtcacagg aagatccgga ggtgcagttc 840

aattggtacg tggatggcgt cgaggtgcac aacgccaaaa ccaagccgag ggaggagcag 900

ttcaactcca cttaccgcgt cgtgtccgtg ctgacggtgc tgcatcagga ctggctgaac 960

gggaaggagt acaagtgcaa agtgtccaac aagggacttc ctagctcaat cgaaaagacc 1020

atctcgaaag ccaagggaca gccccgggaa ccccaagtgt ataccctgcc accgagccag 1080

gaagaaatga ctaagaacca agtctcattg acttgccttg tgaagggctt ctacccatcg 1140

gatatcgccg tggaatggga gtccaacggc cagccggaaa acaactacaa gaccaccccc 1200

ccggtgctgg actcagacgg atccttcttc ctctactcgc ggctgaccgt ggataagagc 1260

agatggcagg agggaaatgt gttcagctgt tctgtgatgc atgaagccct gcacaaccac 1320

tacactcaga agtccctgtc cctctccctg gga 1353

<210> 3110

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3110

caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcctc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctctggctt caccctgacc aactacggca tgaactgggt gcgacaggcc 120

aggggccagc ggctggaatg gatcggctgg atcaacaccg acaccggcga gcctacctac 180

gccgacgact tcaagggcag attcgtgttc tccctggaca cctccgtgtc caccgcctac 240

ctgcagatct ccagcctgaa ggccgaggat accgccgtgt actactgcgc ccggaacccc 300

ccttactact acggcaccaa caacgccgag gccatggact attggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctctgcttc taccaagggg cccagcgtgt tccccctggc cccctgctcc 420

agaagcacca gcgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgag 480

cccgtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcacca agacctacac ctgtaacgtg gaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagagggtgg agagcaagta cggcccaccc tgccccccct gcccagcccc cgagttcctg 720
ggcggaccca gcgtgttcct gttcccccca aagcccaagg acaccctgat gatcagcaga 780
acccccgagg tgacctgtgt ggtggtggac gtgtcccagg aggaccccga ggtccagttc 840
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgccaaga ccaagcccag agaggagcag 900

tttaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac 960
ggcaaagagt acaagtgtaa ggtctccaac aagggcctgc caagcagcat cgaaaagacc 1020
atcagcaagg ccaagggcca gcctagagag ccccaggtct acaccctgcc acccagccaa 1080
gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctgg tgaagggctt ctacccaagc 1140
gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200
ccagtgctgg acagcgacgg cagcttcttc ctgtacagca ggctgaccgt ggacaagtcc 1260
agatggcagg agggcaacgt ctttagctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agagcctgag cctgtccctg ggc 1353

<210> 3111
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 3111

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 3112

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3112

gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gctctagtca ggatatctct aactacctga actggtatct gcagaagccc 120

ggtcaatcac ctcagctgct gatctactac actagcaccc tgcacctggg cgtgccctct 180

aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgag ttcaccctga ctatctctag cctgcagccc 240

gacgacttcg ctacctacta ctgtcagcag tactataacc tgccctggac cttcggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 3113

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3113

gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatct gcagaagccc 120

ggccagtccc ctcagctgct gatctactac acctccaccc tgcacctggg cgtgccctcc 180

agattttccg gctctggctc tggcaccgag tttaccctga ccatcagctc cctgcagccc 240

gacgacttcg ccacctacta ctgccagcag tactacaacc tgccctggac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 3114

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3114

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 3115

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3115

gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gctctagtca ggatatctct aactacctga actggtatct gcagaagccc 120

ggtcaatcac ctcagctgct gatctactac actagcaccc tgcacctggg cgtgccctct 180

aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgag ttcaccctga ctatctctag cctgcagccc 240

gacgacttcg ctacctacta ctgtcagcag tactataacc tgccctggac cttcggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 3116

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 3116

gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatct gcagaagccc 120

ggccagtccc ctcagctgct gatctactac acctccaccc tgcacctggg cgtgccctcc 180

agattttccg gctctggctc tggcaccgag tttaccctga ccatcagctc cctgcagccc 240

gacgacttcg ccacctacta ctgccagcag tactacaacc tgccctggac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccca 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420

cccagggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 3117

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 3117

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 3118

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3118

caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtc 60

agctgtaaag ctagtggctt caccctgact aactacggga tgaactgggt ccgccaggcc 120

ccaggtcaag gcctcgagtg gatgggctgg attaacaccg acaccggcga gcctacctac 180

gccgacgact ttaagggcag attcgtgttt agcctggaca ctagtgtgtc taccgcctac 240

ctgcagatct ctagcctgaa ggccgaggac accgccgtct actactgcgc tagaaacccc 300

ccctactact acggcactaa caacgccgag gctatggact actggggtca aggcactacc 360

gtgaccgtgt ctagc 375

<210> 3119

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3119

caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcctc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctctggctt caccctgacc aactacggca tgaactgggt gcgacaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggctgg atcaacaccg acaccggcga gcctacctac 180

gccgacgact tcaagggcag attcgtgttc tccctggaca cctccgtgtc caccgcctac 240

ctgcagatct ccagcctgaa ggccgaggat accgccgtgt actactgcgc ccggaacccc 300

ccttactact acggcaccaa caacgccgag gccatggact attggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctct 375

<210> 3120

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3120

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
195 200 205
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly
450

<210> 3121

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3121

caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtc 60

agctgtaaag ctagtggctt caccctgact aactacggga tgaactgggt ccgccaggcc 120

ccaggtcaag gcctcgagtg gatgggctgg attaacaccg acaccggcga gcctacctac 180

gccgacgact ttaagggcag attcgtgttt agcctggaca ctagtgtgtc taccgcctac 240

ctgcagatct ctagcctgaa ggccgaggac accgccgtct actactgcgc tagaaacccc 300

ccctactact acggcactaa caacgccgag gctatggact actggggtca aggcactacc 360

gtgaccgtgt ctagcgctag cactaagggc ccgtccgtgt tccccctggc accttgtagc 420

cggagcacta gcgaatccac cgctgccctc ggctgcctgg tcaaggatta cttcccggag 480

cccgtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgacctccg gagtgcacac cttccccgct 540

gtgctgcaga gctccgggct gtactcgctg tcgtcggtgg tcacggtgcc ttcatctagc 600

ctgggtacca agacctacac ttgcaacgtg gaccacaagc cttccaacac taaggtggac 660

aagcgcgtcg aatcgaagta cggcccaccg tgcccgcctt gtcccgcgcc ggagttcctc 720

ggcggtccct cggtctttct gttcccaccg aagcccaagg acactttgat gatttcccgc 780

acccctgaag tgacatgcgt ggtcgtggac gtgtcacagg aagatccgga ggtgcagttc 840

aattggtacg tggatggcgt cgaggtgcac aacgccaaaa ccaagccgag ggaggagcag 900

ttcaactcca cttaccgcgt cgtgtccgtg ctgacggtgc tgcatcagga ctggctgaac 960

gggaaggagt acaagtgcaa agtgtccaac aagggacttc ctagctcaat cgaaaagacc 1020

atctcgaaag ccaagggaca gccccgggaa ccccaagtgt ataccctgcc accgagccag 1080

gaagaaatga ctaagaacca agtctcattg acttgccttg tgaagggctt ctacccatcg 1140

gatatcgccg tggaatggga gtccaacggc cagccggaaa acaactacaa gaccaccccc 1200

ccggtgctgg actcagacgg atccttcttc ctctactcgc ggctgaccgt ggataagagc 1260

agatggcagg agggaaatgt gttcagctgt tctgtgatgc atgaagccct gcacaaccac 1320

tacactcaga agtccctgtc cctctccctg gga 1353

<210> 3122

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3122

caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcctc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctctggctt caccctgacc aactacggca tgaactgggt gcgacaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggctgg atcaacaccg acaccggcga gcctacctac 180

gccgacgact tcaagggcag attcgtgttc tccctggaca cctccgtgtc caccgcctac 240

ctgcagatct ccagcctgaa ggccgaggat accgccgtgt actactgcgc ccggaacccc 300

ccttactact acggcaccaa caacgccgag gccatggact attggggcca gggcaccacc 360

gtgaccgtgt cctctgcttc taccaagggg cccagcgtgt tccccctggc cccctgctcc 420

agaagcacca gcgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgag 480

cccgtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540

gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600

ctgggcacca agacctacac ctgtaacgtg gaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagggtgg agagcaagta cggcccaccc tgccccccct gcccagcccc cgagttcctg 720

ggcggaccca gcgtgttcct gttccccccc aagcccaagg acaccctgat gatcagcaga 780

acccccgagg tgacctgtgt ggtggtggac gtgtcccagg aggaccccga ggtccagttc 840

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgccaaga ccaagcccag agaggagcag 900

tttaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgtaa ggtctccaac aagggcctgc caagcagcat cgaaaagacc 1020

atcagcaagg ccaagggcca gcctagagag ccccaggtct acaccctgcc acccagccaa 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctgg tgaagggctt ctacccaagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

ccagtgctgg acagcgacgg cagcttcttc ctgtacagca ggctgaccgt ggacaagtcc 1260

agatggcagg agggcaacgt ctttagctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agagcctgag cctgtccctg ggc 1353

<210> 3123

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3123

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 3124

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 3124

gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gctctagtca ggatatctct aactacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggtaaagccc ctaagctgct gatctactac actagcaccc tgcacctggg aatccccccct 180

aggtttagcg gtagcggcta cggcaccgac ttcaccctga ctattaacaa tatcgagtca 240

gaggacgccg cctactactt ctgtcagcag tactataacc tgccctggac cttcggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 3125

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 3125

gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaccc tgcacctggg catccccccct 180

agattctccg gctctggcta cggcaccgac ttcaccctga ccatcaacaa catcgagtcc 240

gaggacgccg cctactactt ctgccagcag tactacaacc tgccctggac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 3126

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 3126

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 3127

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3127

gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gctctagtca ggatatctct aactacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggtaaagccc ctaagctgct gatctactac actagcaccc tgcacctggg aatccccccct 180

aggtttagcg gtagcggcta cggcaccgac ttcaccctga ctattaacaa tatcgagtca 240

gaggacgccg cctactactt ctgtcagcag tactataacc tgccctggac cttcggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 3128

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3128

gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaccc tgcacctggg catccccct 180

agattctccg gctctggcta cggcaccgac ttcaccctga ccatcaacaa catcgagtcc 240

gaggacgccg cctactactt ctgccagcag tactacaacc tgccctggac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccca 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420

cccagggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 3129

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 3129

aattacggga tgaac 15

<210> 3130

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 3130

aactacggca tgaac 15

<210> 3131

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 3131

tggattaaca ccgacaccgg ggagcctacc tacgcggacg atttcaaggg a 51

<210> 3132

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3132

tggatcaaca ccgacaccgg cgagcctacc tacgccgacg acttcaaggg c 51

<210> 3133
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3133
aacccgccct actactacgg aaccaacaac gccgaagcca tggactac 48

<210> 3134
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3134

aaccccccct actactacgg caccaacaac gccgaggcca tggactat 48

<210> 3135
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 3135
ggattcaccc tcaccaatta c 21

<210> 3136

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3136

ggcttcaccc tgaccaacta c 21

<210> 3137

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3137

aacaccgaca ccggggag 18

<210> 3138

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3138

aacaccgaca ccggcgag 18

<210> 3139

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3139

agctctagtc aggatatctc taactacctg aac 33

<210> 3140

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3140

tcctccagcc aggacatctc caactacctg aac 33

<210> 3141

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3141

tacactagca ccctgcacct g 21

<210> 3142

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3142

tacacctcca ccctgcacct g 21

<210> 3143

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3143

cagcagtact ataacctgcc ctggacc 27

<210> 3144

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3144

cagcagtact acaacctgcc ctggacc 27

<210> 3145

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3145

agtcaggata tctctaacta c 21

<210> 3146

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3146

agccaggaca tctccaacta c 21

<210> 3147

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3147

tacactagc 9

<210> 3148

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3148

tacacctcc 9

<210> 3149

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3149

tactataacc tgccctgg 18

<210> 3150

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3150

aactacggga tgaac 15

<210> 3151

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3151

tggattaaca ccgacaccgg cgagcctacc tacgccgacg actttaaggg c 51

<210> 3152

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3152

aacccccct actactacgg cactaacaac gccgaggcta tggactac 48

<210> 3153

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 3153

ggcttcaccc tgactaacta c 21

<210> 3154

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3154

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Arg Gly Ser Thr Asn Ser Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Phe Gly Tyr Ser Asp Tyr Glu Tyr Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 3155

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3155

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 3156

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3156

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ala Tyr

20 25 30

Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 3157

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3157

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly

1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly

20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln

85 90 95

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 3158
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3158
Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr Gly Met Asn
1 5 10

<210> 3159
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 3159
Ser Tyr Asn Met His
1 5

<210> 3160
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 3160

Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 3161

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 3161

Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr

1 5

<210> 3162

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 3162

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 3163

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 3163

Tyr Pro Gly Asn Gly Asp

1 5

<210> 3164

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3164

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 3165

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 3165

caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggctctag cgtgaaagtt 60

tcttgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc 120

ccagggcaag gcctcgagtg gatgggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat 180

aatcagaagt ttaagggtag agtcactatc accgccgata agtctactag caccgtctat 240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcactaccg tgaccgtgtc tagc 354

<210> 3166

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 3166

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350
Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 3167

<

211> 1332

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3167

caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggctctag cgtgaaagtt 60
tcttgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc 120
ccagggcaag gcctcgagtg gatgggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat 180
aatcagaagt ttaagggtag agtcactatc accgccgata agtctactag caccgtctat 240
atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtcaa ggcactaccg tgaccgtgtc tagcgctagc 360
actaagggcc cgtccgtgtt ccccctggca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc 420
gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttcccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac 480
agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttccccgctg tgctgcagag ctccgggctg 540
tactcgctgt cgtcggtggt cacggtgcct tcatctagcc tgggtaccaa gacctacact 600
tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac 660
ggcccaccgt gcccgccttg tcccgcgccg gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg 720

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg 780

gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc 840

gaggtgcaca acgccaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc 900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa 960

gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag 1020

ccccgggaac cccaagtgta taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa 1080

gtctcattga cttgccttgt gaagggcttc tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggag 1140

tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accacccctc cggtgctgga ctcagacgga 1200

tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg 1260

ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc 1320

ctctccctgg ga 1332

<210> 3168

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3168

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Met Gln

1 5 10 15

<210> 3169

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3169

Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser

1 5

<210> 3170

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3170

Gln Gln Ser Arg Lys Asp Pro Ser Thr

1 5

<210> 3171

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3171

Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu

1 5 10

<210> 3172

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3172

Ala Ala Ser

1

<210> 3173

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 3173

Ser Arg Lys Asp Pro Ser

1 5

<210> 3174

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3174

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 3175

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3175

gctattcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat 120

cagcagaagc ccgggaaagc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca 180

ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactatctct 240

agcctgcagc ccgaggactt cgctacctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aag 333

<210> 3176

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3176

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg

85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 3177

<211> 654

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3177

gctattcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat 120

cagcagaagc ccgggaaagc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca 180

ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactatctct 240

agcctgcagc ccgaggactt cgctacctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc 360

atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg 420

aacaacttct acccccggga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc 480

ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 540

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg 600

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagagcttca acaggggcga gtgc 654

<210> 3178

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 3178

Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 3179

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 3179

Tyr Pro Gly Gln Gly Asp

1 5

<210> 3180

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 3180

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 3181
<211> 354
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"
<400> 3181
caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt 60
agctgtaaag ctagtggcta tactttcact tcttataata tgcactgggt ccgccaggcc 120

ccaggtcaag gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg gtcaaggcga cacttcctat 180
aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctacttc taccgtctat 240
atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300
ggagccttcc caatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagc 354
<210> 3182
<211> 444
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3182

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys

210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln

260 265 270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

325 330 335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350
Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

385 390 395 400
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 3183

<211> 1332

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 3183

caggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt 60

agctgtaaag ctagtggcta tactttcact tcttataata tgcactgggt ccgccaggcc 120

ccaggtcaag gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg gtcaaggcga cacttcctat 180

aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctacttc taccgtctat 240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc caatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagcgctagc 360

actaagggcc cgtccgtgtt ccccctggca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc 420

gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttcccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac 480

agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttccccgctg tgctgcagag ctccgggctg 540

tactcgctgt cgtcggtggt cacggtgcct tcatctagcc tgggtaccaa gacctacact 600

tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac 660

ggcccaccgt gcccgccttg tcccgcgccg gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg 720

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg 780

gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc 840

gaggtgcaca acgccaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc 900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa 960

gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag 1020

ccccgggaac cccaagtgta taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa 1080

gtctcattga cttgccttgt gaagggcttc tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggag 1140

tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accacccctc cggtgctgga ctcagacgga 1200

tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg 1260

ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc 1320

ctctccctgg ga 1332

<210> 3184

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3184

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 3185

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3185

gatatcgtcc tgactcagtc acccgatagc ctggccgtca gcctgggcga gcgggctact 60

attaactgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat 120

cagcagaagc ccggtcaacc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca 180

ggcgtgcccg ataggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactattagt 240

agcctgcagg ccgaggacgt ggccgtctac tactgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aag 333

<210> 3186

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 3186

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 3187

<211> 654

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3187

gatatcgtcc tgactcagtc acccgatagc ctggccgtca gcctgggcga gcgggctact 60

attaactgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat 120

cagcagaagc ccggtcaacc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca 180

ggcgtgcccg ataggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcaccct gactattagt 240

agcctgcagg ccgaggacgt ggccgtctac tactgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc 360

atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg 420

aacaacttct acccccggga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc 480

ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 540

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg 600

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagagcttca acaggggcga gtgc 654

<210> 3188

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3188

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser

20 25 30
Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp
35 40 45
Val Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser
50 55 60
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
65 70 75 80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95
Cys Ala Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser Ala

<210> 3189
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 3189
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Ala Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 3190
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 3190
Glu Val Gln Val Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Tyr Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Ser
20 25 30
Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
50 55 60
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Lys Lys Tyr Tyr Val Gly Pro Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120

<210> 3191
<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3191

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Ile Glu Val
100 105 110
Lys

<210> 3192

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3192

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15
Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30
Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100 105 110

Thr Ser

<210> 3193

<211> 170

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3193

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile

50 55 60

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val

65 70 75 80

Thr Thr Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly

85 90 95

Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr

100 105 110

Thr Ala Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro

115 120 125

Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser
145 150 155 160
His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly
165 170

<210> 3194
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 3194
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30
Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45
Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60
Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asp Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95
Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110
Thr Ser

<210> 3195
<211> 297

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3195

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile

50 55 60

Arg Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

65 70 75 80

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

85 90 95

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

100 105 110

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

115 120 125

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

130 135 140

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

145 150 155 160

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

165 170 175

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

180 185 190

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

195 200 205

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

210 215 220

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

225 230 235 240

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

245 250 255

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

260 265 270

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

275 280 285

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

290 295

<210> 3196

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> VARIANT

<222> (93)..(93)

<223> /replace="K"

<220><221> SITE

<222> (1)..(114)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 3196

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80
Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95
Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110
Thr Ser

<210> 3197
<211> 77
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 3197
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15
Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30
Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45
Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60
Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro

65 70 75
<210> 3198
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 3198

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His

1 5 10

<210> 3199

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3199

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Tyr

1 5 10

<210> 3200

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<220><221> SITE

<222> (1)..(40)

<223> /note="This sequence may encompass 1-10 'Gly Gly Gly Ser' repeating units"

<400> 3200

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

35 40

<210> 3201

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3201

Arg Gly Asp Ser

1

<210> 3202

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3202

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30
Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45
Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
85 90 95
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110
Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln

130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145 150 155 160
Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175
Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
195 200 205
Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270
Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285
Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300
Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350
Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 3203
<211> 465
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 3203
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
115 120 125
Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys

130 135 140
Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
145 150 155 160
Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser
165 170 175
Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
180 185 190
Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr

195 200 205
Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
210 215 220
Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
245 250 255
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala

260 265 270
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
275 280 285
Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
290 295 300
Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
305 310 315 320
Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu

325 330 335

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu

340 345 350

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln

355 360 365

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu

370 375 380

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly

385 390 395 400

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln

405 410 415

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu

420 425 430

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr

435 440 445

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro

450 455 460

Arg

465

<210> 3204

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3204

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro

1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro

20

<210> 3205

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3205

atgcttctcc tggtgacaag ccttctgctc tgtgagttac cacacccagc attcctcctg 60

atccca 66

<210> 3206

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 3206

atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgcgagctgc cccaccccgc ctttctgctg 60

atcccc 66

<210> 3207

<211> 465

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 3207

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
115 120 125
Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
130 135 140
Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
145 150 155 160

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser
165 170 175
Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
180 185 190
Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
195 200 205
Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
210 215 220

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
245 250 255
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
260 265 270
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
275 280 285

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser

290 295 300

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
305 310 315 320

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
325 330 335

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
340 345 350

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
355 360 365

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
370 375 380

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
385 390 395 400

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
405 410 415

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
420 425 430

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
435 440 445

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
450 455 460

Arg
465

<210> 3208
<211> 1395
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"
<400> 3208
gaaattgtga tgacccagtc acccgccact cttagccttt cacccggtga gcgcgcaacc 60

ctgtcttgca gagcctccca agacatctca aaatacctta attggtatca acagaagccc 120

ggacaggctc ctcgccttct gatctaccac accagccggc tccattctgg aatccctgcc 180

aggttcagcg gtagcggatc tgggaccgac tacaccctca ctatcagctc actgcagcca 240

gaggacttcg ctgtctattt ctgtcagcaa gggaacaccc tgccctacac ctttggacag 300

ggcaccaagc tcgagattaa aggtggaggt ggcagcggag gaggtgggtc cggcggtgga 360

ggaagccagg tccaactcca agaaagcgga ccgggtcttg tgaagccatc agaaactctt 420

tcactgactt gtactgtgag cggagtgtct ctccccgatt acggggtgtc ttggatcaga 480

cagccaccgg ggaagggtct ggaatggatt ggagtgattt ggggctctga gactacttac 540

taccaatcat ccctcaagtc acgcgtcacc atctcaaagg acaactctaa gaatcaggtg 600

tcactgaaac tgtcatctgt gaccgcagcc gacaccgccg tgtactattg cgctaagcat 660

tactattatg gcgggagcta cgcaatggat tactggggac agggtactct ggtcaccgtg 720

tccagcacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 780

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 840

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 900

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 960

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1020

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1080

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1140

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1200

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1260

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1320

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1380

gccctgccgc ctcgg 1395

<210> 3209

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 3209

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180
cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240
gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300
ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta caccctttgga 360
cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420
ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480
ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc agagactact 600
tactaccaat catccctcaa gtctcgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660
gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720
cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780
gtgtccagca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840
cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900
cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020
tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080
tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140
agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200
ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260
gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320
atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440
caggccctgc cgcctcgg 1458
<210> 3210
<211> 1395
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 3210

gaaattgtga tgacccagtc acccgccact cttagccttt cacccggtga gcgcgcaacc 60

ctgtcttgca gagcctccca agacatctca aaatacctta attggtatca acagaagccc 120

ggacaggctc ctcgccttct gatctaccac accagccggc tccattctgg aatccctgcc 180

aggttcagcg gtagcggatc tgggaccgac tacaccctca ctatcagctc actgcagcca 240

gaggacttcg ctgtctattt ctgtcagcaa gggaacaccc tgccctacac ctttggacag 300

ggcaccaagc tcgagattaa aggtggaggt ggcagcggag gaggtgggtc cggcggtgga 360

ggaagccagg tccaactcca agaaagcgga ccgggtcttg tgaagccatc agaaactctt 420

tcactgactt gtactgtgag cggagtgtct ctccccgatt acggggtgtc ttggatcaga 480

cagccaccgg ggaagggtct ggaatggatt ggagtgattt ggggctcaga gactacttac 540

taccaatcat ccctcaagtc tcgcgtcacc atctcaaagg acaactctaa gaatcaggtg 600

tcactgaaac tgtcatctgt gaccgcagcc gacaccgccg tgtactattg cgctaagcat 660

tactattatg gcgggagcta cgcaatggat tactggggac agggtactct ggtcaccgtg 720

tccagcacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 780

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 840

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 900

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 960

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1020

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1080

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1140

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1200

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1260

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1320

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1380

gccctgccgc ctcgg 1395

<210> 3211

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 3211

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600

tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta ccagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 3212

<211> 1395

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3212

gaaattgtga tgacccagtc acccgccact cttagccttt cacccggtga gcgcgcaacc 60

ctgtcttgca gagcctccca agacatctca aaatacctta attggtatca acagaagccc 120

ggacaggctc ctcgccttct gatctaccac accagccggc tccattctgg aatccctgcc 180

aggttcagcg gtagcggatc tgggaccgac tacaccctca ctatcagctc actgcagcca 240

gaggacttcg ctgtctattt ctgtcagcaa gggaacaccc tgccctacac ctttggacag 300

ggcaccaagc tcgagattaa aggtggaggt ggcagcggag gaggtgggtc cggcggtgga 360

ggaagccagg tccaactcca agaaagcgga ccgggtcttg tgaagccatc agaaactctt 420

tcactgactt gtactgtgag cggagtgtct ctccccgatt acggggtgtc ttggatcaga 480

cagccaccgg ggaagggtct ggaatggatt ggagtgattt ggggctctga gactacttac 540

taccaatcat ccctcaagtc acgcgtcacc atctcaaagg acaactctaa gaatcaggtg 600

tcactgaaac tgtcatctgt gaccgcagcc gacaccgccg tgtactattg cgctaagcat 660

tactattatg gcgggagcta cgcaatggat tactggggac agggtactct ggtcaccgtg 720

tccagcacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 780

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 840

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 900

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 960

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1020

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1080

gcagatgctc cagcctacca gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1140

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1200

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1260

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1320

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1380

gccctgccgc ctcgg 1395

<210> 3213

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3213

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc agagactact 600

tactaccaat catccctcaa gtctcgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta ccagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 3214

<211> 1395

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3214

gaaattgtga tgacccagtc acccgccact cttagccttt cacccggtga gcgcgcaacc 60

ctgtcttgca gagcctccca agacatctca aaatacctta attggtatca acagaagccc 120

ggacaggctc ctcgccttct gatctaccac accagccggc tccattctgg aatccctgcc 180

aggttcagcg gtagcggatc tgggaccgac tacaccctca ctatcagctc actgcagcca 240

gaggacttcg ctgtctattt ctgtcagcaa gggaacaccc tgccctacac ctttggacag 300

ggcaccaagc tcgagattaa aggtggaggt ggcagcggag gaggtgggtc cggcggtgga 360

ggaagccagg tccaactcca agaaagcgga ccgggtcttg tgaagccatc agaaactctt 420

tcactgactt gtactgtgag cggagtgtct ctccccgatt acggggtgtc ttggatcaga 480

cagccaccgg ggaagggtct ggaatggatt ggagtgattt ggggctcaga gactacttac 540

taccaatcat ccctcaagtc tcgcgtcacc atctcaaagg acaactctaa gaatcaggtg 600

tcactgaaac tgtcatctgt gaccgcagcc gacaccgccg tgtactattg cgctaagcat 660

tactattatg gcgggagcta cgcaatggat tactggggac agggtactct ggtcaccgtg 720

tccagcacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 780

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 840

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 900

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 960

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1020

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1080

gcagatgctc cagcctacca gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1140

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1200

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1260

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1320

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1380

gccctgccgc ctcgg 1395

<210> 3215

<211> 1467

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3215

atgcttctcc tggtgacaag ccttctgctc tgtgagttac cacacccagc attcctcctg 60

atcccagaca tccagatgac acagactaca tcctccctgt ctgcctctct gggagacaga 120

gtcaccatca gttgcagggc aagtcaggac attagtaaat atttaaattg gtatcagcag 180

aaaccagatg gaactgttaa actcctgatc taccatacat caagattaca ctcaggagtc 240

ccatcaaggt tcagtggcag tgggtctgga acagattatt ctctcaccat tagcaacctg 300

gagcaagaag atattgccac ttacttttgc caacagggta tacgcttcc gtacacgttc 360

ggaggggggga ctaagttgga aataacaggc tccacctctg gatccggcaa gcccggatct 420

ggcgagggat ccaccaaggg cgaggtgaaa ctgcaggagt caggacctgg cctggtggcg 480

ccctcacaga gcctgtccgt cacatgcact gtctcagggg tctcattacc cgactatggt 540

gtaagctgga ttcgccagcc tccacgaaag ggtctggagt ggctgggagt aatatggggt 600

agtgaaacca catactataa ttcagctctc aaatccagac tgaccatcat caaggacaac 660

tccaagagcc aagttttctt aaaaatgaac agtctgcaaa ctgatgacac agccatttac 720

tactgtgcca aacattatta ctacggtggt agctatgcta tggactactg gggtcaagga 780

acctcagtca ccgtctcctc agcggccgca attgaagtta tgtatcctcc tccttaccta 840

gacaatgaga agagcaatgg aaccattatc catgtgaaag ggaaacacct ttgtccaagt 900

cccctatttc ccggaccttc taagcccttt tgggtgctgg tggtggttgg gggagtcctg 960

gcttgctata gcttgctagt aacagtggcc tttattattt tctgggtgag gagtaagagg 1020

agcaggctcc tgcacagtga ctacatgaac atgactcccc gccgccccgg gcccacccgc 1080

aagcattacc agccctatgc cccaccacgc gacttcgcag cctatcgctc cagagtgaag 1140

ttcagcagga gcgcagacgc ccccgcgtac cagcagggcc agaaccagct ctataacgag 1200

ctcaatctag gacgaagaga ggagtacgat gttttggaca agagacgtgg ccgggaccct 1260

gagatggggg gaaagccgag aaggaagaac cctcaggaag gcctgtacaa tgaactgcag 1320

aaagataaga tggcggaggc ctacagtgag attgggatga aaggcgagcg ccggaggggc 1380

aaggggcacg atggccttta ccagggtctc agtacagcca ccaaggacac ctacgacgcc 1440

cttcacatgc aggccctgcc ccctcgc 1467

<210> 3216

<211> 489

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3216

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly
50 55 60

Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln
100 105 110

Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115 120 125

Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala
145 150 155 160

Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu
165 170 175

Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu
180 185 190

Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser
195 200 205

Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln
210 215 220

Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu
260 265 270

Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr
275 280 285

Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro
290 295 300

Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu
305 310 315 320

Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
325 330 335

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
340 345 350

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
355 360 365

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln

420 425 430

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 3217

<211> 801

<212> DNA

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3217

atgcttctcc tggtgacaag ccttctgctc tgtgagttac cacacccagc attcctcctg 60

atcccagaca tccagatgac acagactaca tcctccctgt ctgcctctct gggagacaga 120

gtcaccatca gttgcagggc aagtcaggac attagtaaat atttaaattg gtatcagcag 180

aaaccagatg gaactgttaa actcctgatc taccatacat caagattaca ctcaggagtc 240

ccatcaaggt tcagtggcag tgggtctgga acagattatt ctctcaccat tagcaacctg 300

gagcaagaag atattgccac ttacttttgc caacagggta tacgcttcc gtacacgttc 360

ggaggggggga ctaagttgga aataacaggc tccacctctg gatccggcaa gcccggatct 420

ggcgagggat ccaccaaggg cgaggtgaaa ctgcaggagt caggacctgg cctggtggcg 480

ccctcacaga gcctgtccgt cacatgcact gtctcagggg tctcattacc cgactatggt 540

gtaagctgga ttcgccagcc tccacgaaag ggtctggagt ggctgggagt aatatggggt 600

agtgaaacca catactataa ttcagctctc aaatccagac tgaccatcat caaggacaac 660

tccaagagcc aagttttctt aaaaatgaac agtctgcaaa ctgatgacac agccatttac 720

tactgtgcca aacattatta ctacggtggt agctatgcta tggactactg gggtcaagga 780

acctcagtca ccgtctcctc a 801

<210> 3218

<211> 266

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3218

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly
50 55 60

Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln
100 105 110

Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115 120 125

Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala
145 150 155 160

Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu
165 170 175

Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu
180 185 190

Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser

195 200 205

Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln

210 215 220

Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr

225 230 235 240

Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser

260 265

<210> 3219

<211> 1401

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 3219

gacatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gggcaagtca ggacattagt aaatatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaactcct gatctaccat acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtaatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300

gggactaagt tggaaataac aggctccacc tctggatccg gcaagcccgg atctggcgag 360

ggatccacca agggcgaggt gaaactgcag gagtcaggac ctggcctggt ggcgccctca 420

cagagcctgt ccgtcacatg cactgtctca ggggtctcat tacccgacta tggtgtaagc 480

tggattcgcc agcctccacg aaagggtctg gagtggctgg gagtaatatg gggtagtgaa 540

accacatact ataattcagc tctcaaatcc agactgacca tcatcaagga caactccaag 600

agccaagttt tcttaaaaat gaacagtctg caaactgatg acacagccat ttactactgt 660

gccaaacatt attactacgg tggtagctat gctatggact actggggtca aggaacctca 720

gtcaccgtct cctcagcggc cgcaattgaa gttatgtatc ctcctcctta cctagacaat 780

gagaagagca atggaaccat tatccatgtg aaagggaaac acctttgtcc aagtccccta 840

tttcccggac cttctaagcc cttttgggtg ctggtggtgg ttgggggagt cctggcttgc 900

tatagcttgc tagtaacagt ggcctttatt attttctggg tgaggagtaa gaggagcagg 960

ctcctgcaca gtgactacat gaacatgact ccccgccgcc ccgggcccac ccgcaagcat 1020

taccagccct atgccccacc acgcgacttc gcagcctatc gctccagagt gaagttcagc 1080

aggagcgcag acgcccccgc gtaccagcag ggccagaacc agctctataa cgagctcaat 1140

ctaggacgaa gagaggagta cgatgttttg gacaagagac gtggccggga ccctgagatg 1200

gggggaaagc cgagaaggaa gaaccctcag gaaggcctgt acaatgaact gcagaaagat 1260

aagatggcgg aggcctacag tgagattggg atgaaaggcg agcgccggag gggcaagggg 1320

cacgatggcc tttaccaggg tctcagtaca gccaccaagg acacctacga cgcccttcac 1380

atgcaggccc tgcccctcg c 1401

<210> 3220

<211> 735

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3220

gacatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gggcaagtca ggacattagt aaatatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaactcct gatctaccat acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtaatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300

gggactaagt tggaaataac aggctccacc tctggatccg gcaagcccgg atctggcgag 360

ggatccacca agggcgaggt gaaactgcag gagtcaggac ctggcctggt ggcgccctca 420

cagagcctgt ccgtcacatg cactgtctca ggggtctcat tacccgacta tggtgtaagc 480

tggattcgcc agcctccacg aaagggtctg gagtggctgg gagtaatatg gggtagtgaa 540

accacatact ataattcagc tctcaaatcc agactgacca tcatcaagga caactccaag 600

agccaagttt tcttaaaaat gaacagtctg caaactgatg acacagccat ttactactgt 660

gccaaacatt attactacgg tggtagctat gctatggact actggggtca aggaacctca 720

gtcaccgtct cctca 735

<210> 3221

<211> 1383

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3221

atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgcgagctgc cccaccccgc ctttctgctg 60

atccccgaca tccagatgac ccagaccacc tccagcctga gcgccagcct gggcgaccgg 120

gtgaccatca gctgccgggc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag 180

aagcccgacg gcaccgtcaa gctgctgatc taccacacca gccggctgca cagcggcgtg 240

cccagccggt ttagcggcag cggctccggc accgactaca gcctgaccat ctccaacctg 300

gaacaggaag atatcgccac ctacttttgc cagcagggca acacactgcc ctacaccttt 360

ggcggcggaa caaagctgga aatcaccggc agcacctccg gcagcggcaa gcctggcagc 420

ggcgagggca gcaccaaggg cgaggtgaag ctgcaggaaa gcggccctgg cctggtggcc 480

cccagccaga gcctgagcgt gacctgcacc gtgagcggcg tgagcctgcc cgactacggc 540

gtgagctgga tccggcagcc ccccaggaag ggcctggaat ggctgggcgt gatctggggc 600

agcgagacca cctactacaa cagcgccctg aagagccggc tgaccatcat caaggacaac 660

agcaagagcc aggtgttcct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac 720

tactgcgcca agcactacta ctacggcggc agctacgcca tggactactg gggccagggc 780

accagcgtga ccgtgagcag cgaatctaag tacggaccgc cctgcccccc ttgccctatg 840

ttctgggtgc tggtggtggt cggaggcgtg ctggcctgct acagcctgct ggtcaccgtg 900

gccttcatca tcttttgggt gaaacggggc agaaagaaac tcctgtatat attcaaacaa 960

ccatttatga gaccagtaca aactactcaa gaggaagatg gctgtagctg ccgatttcca 1020

gaagaagaag aaggaggatg tgaactgcgg gtgaagttca gcagaagcgc cgacgccccc 1080

gcctaccagc agggccagaa tcagctgtac aacgagctga acctgggcag aagggaagag 1140

tacgacgtcc tggataagcg gagaggccgg gaccctgaga tgggcggcaa gcctcggcgg 1200

aagaaccccc aggaaggcct gtataacgaa ctgcagaaag acaagatggc cgaggcctac 1260

agcgagatcg gcatgaaggg cgagcggagg cggggcaagg gccacgacgg cctgtatcag 1320

ggcctgtcca ccgccaccaa ggatacctac gacgccctgc acatgcaggc cctgccccca 1380

agg 1383

<210> 3222

<211> 461

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3222

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly
50 55 60

Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln
100 105 110

Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115 120 125

Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala
145 150 155 160

Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu
165 170 175

Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu
180 185 190
Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser
195 200 205
Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln

210 215 220
Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr
225 230 235 240
Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
245 250 255
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly
260 265 270
Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Met Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly

275 280 285
Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
290 295 300
Phe Trp Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
305 310 315 320
Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
325 330 335
Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys

340 345 350
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
355 360 365
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
370 375 380
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
385 390 395 400
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met

405 410 415
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly

420 425 430

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp

435 440 445

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

450 455 460

<210> 3223

<211> 801

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><

221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3223

atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgcgagctgc cccaccccgc ctttctgctg 60

atccccgaca tccagatgac ccagaccacc tccagcctga gcgccagcct gggcgaccgg 120

gtgaccatca gctgccgggc cagccaggac atcagcaagt acctgaactg gtatcagcag 180

aagcccgacg gcaccgtcaa gctgctgatc taccacacca gccggctgca cagcggcgtg 240

cccagccggt ttagcggcag cggctccggc accgactaca gcctgaccat ctccaacctg 300

gaacaggaag atatcgccac ctacttttgc cagcagggca acacactgcc ctacaccttt 360

ggcggcggaa caaagctgga aatcaccggc agcacctccg gcagcggcaa gcctggcagc 420

ggcgagggca gcaccaaggg cgaggtgaag ctgcaggaaa gcggccctgg cctggtggcc 480

cccagccaga gcctgagcgt gacctgcacc gtgagcggcg tgagcctgcc cgactacggc 540

gtgagctgga tccggcagcc ccccaggaag ggcctggaat ggctgggcgt gatctggggc 600

agcgagacca cctactacaa cagcgccctg aagagccggc tgaccatcat caaggacaac 660

agcaagagcc aggtgttcct gaagatgaac agcctgcaga ccgacgacac cgccatctac 720

tactgcgcca agcactacta ctacggcggc agctacgcca tggactactg gggccagggc 780

accagcgtga ccgtgagcag c 801

<210> 3224

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3224

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly
50 55 60

Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln
100 105 110

Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115 120 125

Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala
145 150 155 160

Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu
165 170 175

Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu
180 185 190

Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser
195 200 205

Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln
210 215 220

Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr
225 230 235 240
Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
245 250 255
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 3225

<211> 1317

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3225

gacatccaga tgacccagac cacctccagc ctgagcgcca gcctgggcga ccgggtgacc 60

atcagctgcc gggccagcca ggacatcagc aagtacctga actggtatca gcagaagccc 120

gacggcaccg tcaagctgct gatctaccac accagccggc tgcacagcgg cgtgcccagc 180

cggtttagcg gcagcggctc cggcaccgac tacagcctga ccatctccaa cctggaacag 240

gaagatatcg ccacctactt ttgccagcag ggcaacacac tgccctacac ctttggcggc 300

ggaacaaagc tggaaatcac cggcagcacc tccggcagcg gcaagcctgg cagcggcgag 360

ggcagcacca agggcgaggt gaagctgcag gaaagcggcc ctggcctggt ggcccccagc 420

cagagcctga gcgtgacctg caccgtgagc ggcgtgagcc tgcccgacta cggcgtgagc 480

tggatccggc agccccccag gaagggcctg gaatggctgg gcgtgatctg gggcagcgag 540

accacctact acaacagcgc cctgaagagc cggctgacca tcatcaagga caacagcaag 600

agccaggtgt tcctgaagat gaacagcctg cagaccgacg acaccgccat ctactactgc 660

gccaagcact actactacgg cggcagctac gccatggact actggggcca gggcaccagc 720

gtgaccgtga gcagcgaatc taagtacgga ccgccctgcc ccccttgccc tatgttctgg 780

gtgctggtgg tggtcggagg cgtgctggcc tgctacagcc tgctggtcac cgtggccttc 840

atcatctttt gggtgaaacg gggcagaaag aaactcctgt atatattcaa acaaccattt 900

atgagaccag tacaaactac tcaagaggaa gatggctgta gctgccgatt tccagaagaa 960

gaagaaggag gatgtgaact gcgggtgaag ttcagcagaa gcgccgacgc ccctgcctac 1020

cagcagggcc agaatcagct gtacaacgag ctgaacctgg gcagaaggga agagtacgac 1080

gtcctggata agcggagagg ccgggaccct gagatgggcg gcaagcctcg gcggaagaac 1140

ccccaggaag gcctgtataa cgaactgcag aaagacaaga tggccgaggc ctacagcgag 1200

atcggcatga agggcgagcg gaggcggggc aagggccacg acggcctgta tcagggcctg 1260

tccaccgcca ccaaggatac ctacgacgcc ctgcacatgc aggccctgcc cccaagg 1317

<210> 3226

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3226

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser

145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175
Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205
Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
245 250 255
Pro Met Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr
260 265 270
Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Lys Arg Gly
275 280 285

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
290 295 300
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
305 310 315 320
Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
325 330 335
Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
340 345 350

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
355 360 365
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
370 375 380
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
385 390 395 400

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
405 410 415

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
420 425 430

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
435

<210> 3227

<211> 735

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 3227

gacatccaga tgacccagac cacctccagc ctgagcgcca gcctgggcga ccgggtgacc 60

atcagctgcc gggccagcca ggacatcagc aagtacctga actggtatca gcagaagccc 120

gacggcaccg tcaagctgct gatctaccac accagccggc tgcacagcgg cgtgcccagc 180

cggtttagcg gcagcggctc cggcaccgac tacagcctga ccatctccaa cctggaacag 240

gaagatatcg ccacctactt ttgccagcag ggcaacacac tgccctacac ctttggcggc 300

ggaacaaagc tggaaatcac cggcagcacc tccggcagcg gcaagcctgg cagcggcgag 360

ggcagcacca agggcgaggt gaagctgcag gaaagcggcc ctggcctggt ggcccccagc 420

cagagcctga gcgtgacctg caccgtgagc ggcgtgagcc tgcccgacta cggcgtgagc 480

tggatccggc agccccccag gaagggcctg gaatggctgg gcgtgatctg gggcagcgag 540

accacctact acaacagcgc cctgaagagc cggctgacca tcatcaagga caacagcaag 600

agccaggtgt tcctgaagat gaacagcctg cagaccgacg acaccgccat ctactactgc 660

gccaagcact actactacgg cggcagctac gccatggact actggggcca gggcaccagc 720

gtgaccgtga gcagc 735

<210> 3228

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3228

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220