



등록특허 10-2489954



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년01월19일
(11) 등록번호 10-2489954
(24) 등록일자 2023년01월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 5/0783 (2010.01) *A61K 35/17* (2015.01)
A61K 38/20 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01) *C12N 5/078* (2010.01)
G01N 33/569 (2017.01)
- (52) CPC특허분류
C12N 5/0636 (2013.01)
A61K 35/17 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7000215
- (22) 출원일자(국제) 2017년06월12일
심사청구일자 2020년06월11일
- (85) 번역문제출일자 2019년01월03일
- (65) 공개번호 10-2019-0039397
- (43) 공개일자 2019년04월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2017/064323
- (87) 국제공개번호 WO 2017/212072
국제공개일자 2017년12월14일
- (30) 우선권주장
16173970.1 2016년06월10일
유럽특허청(EPO)(EP)
16173986.7 2016년06월10일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
Eur J Immunol. 1990, 20(7):1429-1433.

- (73) 특허권자
가데타 비.브이.
네덜란드, 3584 씨엠 위트레흐트, 예일란 62
- (72) 발명자
쿠발 위르겐 허버트 에른스트
네덜란드, 1215 제이지 힐베르슘, 282 노이웨그
키에르Kelly 귀도 요리스 잔
네덜란드, 3531 씨케이 위트레흐트, 카날스트렛
28
- (74) 대리인
세베슈티엔 즈솔트
네덜란드, 1079 브이에이치 암스테르담, 웨이브스
트렛 65-2

특허법인한얼
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 22 항

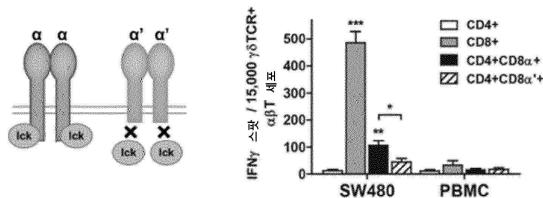
심사관 : 이현지

(54) 발명의 명칭 인간 백혈구 항원 제한된 감마 레타 T 세포 수용체 및 이의 사용 방법

(57) 요약

암을 갖는 대상체를 치료하기 위한 조성물 및 방법이 본원에 개시된다. 상기 조성물 및 방법은 면역반응성 세포를 사용하여 종양 세포의 사멸을 수행한다.

대 표 도 - 도14f



(52) CPC특허분류

A61K 38/2013 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

C07K 14/7051 (2013.01)

C07K 16/2833 (2013.01)

C07K 16/30 (2013.01)

C12N 5/0634 (2013.01)

C12N 5/0638 (2013.01)

G01N 33/56977 (2013.01)

C12N 2510/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

표적 세포 상의 인간 백혈구 항원 (HLA) 분자 또는 이의 일부에 선택적으로 결합하는 $\gamma 5 \delta 1T$ -세포 수용체로서, 상기 HLA 분자가 상기 표적 세포 상의 적어도 하나의 추가 HLA 분자와 복합체화되고, 상기 수용체가 비복합체화된 HLA 분자에 결합하지 않으며, 상기 HLA 분자가 HLA-A*24:02 혈청형이고, 상기 수용체가 항-종양 반응을 매개하고, 상기 수용체가 서열번호 4의 아미노산 19 내지 309 또는 서열번호 2로부터 선택되는 서열을 포함하는 $\gamma 5T$ -세포 수용체; 및 서열번호 5의 아미노산 21 내지 293 또는 서열번호 3으로부터 선택되는 서열을 포함하는 $\delta 1T$ -세포 수용체를 포함하는, $\gamma 5 \delta 1T$ -세포 수용체.

청구항 2

제1항에 있어서, 적어도 2개의 HLA 분자가 상기 표적 세포 상에서 함께 복합체화되는, $\gamma 5 \delta 1T$ -세포 수용체.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 표적 세포가 암 세포인, $\gamma 5 \delta 1T$ -세포 수용체.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 암 세포가 상기 HLA 분자를 비정상적으로 발현하는, $\gamma 5 \delta 1T$ -세포 수용체.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 복합체화가 비교가능한 정상 세포에는 존재하지 않는, $\gamma 5 \delta 1T$ -세포 수용체.

청구항 6

제1항에 정의된 $\gamma 5 \delta 1T$ -세포 수용체 및/또는 상기 $\gamma 5 \delta 1T$ -세포 수용체를 인코딩하는 핵산을 포함하는 가공된 (engineered) 세포.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 세포가 T 세포 또는 $\alpha \beta$ T 세포인, 가공된 세포.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 세포가 상기 $\gamma 5 \delta 1T$ -세포 수용체를 발현하도록 변형된, 가공된 세포.

청구항 9

제8항에 있어서, 변형이 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스, 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 바이러스를 사용한 형질도입을 포함하는, 가공된 세포.

청구항 10

제1항에 정의된 $\gamma 5 \delta 1T$ -세포 수용체를 포함하는, 암을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 11

제6항에 정의된 세포를 포함하는, 암을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 부형제, 희석제 또는 담체 중 적어도 하나를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 13

제10항에 있어서, HLA 분자 또는 이의 일부가 대상체의 암 세포 상의 적어도 하나의 추가 HLA 분자와 복합체화된 대상체에서 암을 치료하기 위한 것인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제10항에 있어서, 상기 암이 HLA-A*24:02를 비정상적으로 발현하고, 상기 치료가 인간 백혈구 항원 HLA-A*24:02의 적어도 일부에 결합하는 제1 치료제의 투여와, 후속적으로 상기 제1 치료제의 재-투여 및 제2 치료제의 투여 중 적어도 하나의 투여를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 암이 HLA-A*24:02를 비정상적으로 발현하고, 상기 조성물이 이를 필요로 하는 대상체에 적어도 하나의 추가 치료제와 조합하여 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 추가 치료제가 사이토카인, 화학요법, 방사선 또는 이들의 조합 중 적어도 하나인, 약제학적 조성물.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 조성물이 암을 적어도 부분적으로 개선시키는, 약제학적 조성물.

청구항 18

제11항에 있어서, HLA 분자 또는 이의 일부가 대상체의 암 세포 상의 적어도 하나의 추가 HLA 분자와 복합체화된 대상체에서 암을 치료하기 위한 것인, 약제학적 조성물.

청구항 19

제11항에 있어서, 상기 암이 HLA-A*24:02를 비정상적으로 발현하고, 상기 치료가 인간 백혈구 항원 HLA-A*24:02의 적어도 일부에 결합하는 제1 치료제의 투여와, 후속적으로 상기 제1 치료제의 재-투여 및 제2 치료제의 투여 중 적어도 하나의 투여를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 암이 HLA-A*24:02를 비정상적으로 발현하고, 상기 조성물이 이를 필요로 하는 대상체에 적어도 하나의 추가 치료제와 조합하여 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 추가 치료제가 사이토카인, 화학요법, 방사선 또는 이들의 조합 중 적어도 하나인, 약제학적 조성물.

청구항 22

제19항에 있어서, 상기 조성물이 암을 적어도 부분적으로 개선시키는, 약제학적 조성물.

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 서열 목록

본 출원은 ASCII 형식으로 전자 제출된 서열 목록을 함유하며, 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다. 2017년 6월 9일에 생성된 상기 ASCII 카피는 51887-705_601_SL.txt라 명명되고, 크기는 156,305 바이트이다.

배경 기술

[0003] 암은 전세계적으로 사회에 큰 영향을 미친다. 2016년에는, 미국에서만 1,685,210건의 암이 새로 진단될 것이며, 595,690명이 이 질환으로 사망할 것으로 추산된다. 문헌[참조: Journal of Oncology Practice (Erikson 2007)]에 따르면, 2020년까지 19명 중 1명꼴인 1820만명이 암 환자이거나 암 생존자가 될 것이며, 2005년에는 1170만명(26명 중 1명)에 이른다.

[0004] 암 면역요법의 암도적인 임상 성공에 비추어, 종양 침투성 $\gamma\delta$ -T 세포가 많은 암 종류에 걸쳐 임상 결과의 주요 예측 인자이기 때문에, $\gamma\delta$ -T 세포는 관심의 대상이 되었다. 전임상 모델에서 몇 가지 접근법이 시험되었고, 현재 여러 임상 시험이 진행 중이다. $\gamma\delta$ -T 세포를 병원에 가져 오기 위한 여러 노력에도 불구하고 이들의 사용은 거의 비효과적이었다. 따라서 항종양 효능을 활용하는 새로운 양식이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 다양한 종류의 암에 대한 대안적이고 효과적인 치료가 절실히 필요하다. 본 발명은 이러한 필요성을 처리하고, 관련 이점을 또한 제공한다. 따라서, 본 발명은 치료하는 방법을 개시한다.

과제의 해결 수단

[0006] 인간 백혈구 항원(HLA) 분자가 표적 세포 상의 적어도 하나의 추가의 HLA 분자에 복합체화되는(complexed) 경우 HLA 분자 또는 이의 일부(portion)에 선택적으로 결합하는 폴리펩티드 작제물(polypeptide construct)을 포함하는 조성물이 본원에 개시되고, 여기서 상기 폴리펩티드 작제물은 비복합체화된 HLA 분자에 결합하지 않는다. 특정 경우에는, 비복합체화된(uncomplexed) HLA 분자는 적어도 하나의 추가의 HLA 분자에 복합체화되지 않은 HLA 분자이다. 일부 경우에, 폴리펩티드 작제물은 세포 상에서 발현되거나 합성된다. 일부 경우에, HLA 분자는 HLA-A 혈청형 또는 이의 변이체일 수 있다. 일부 경우에서, HLA-A 혈청형은 HLA-A^{*}24일 수 있다. HLA-A^{*}24는 HLA-A^{*}24:02일 수 있다. 일부 경우에, 본원에 기재된 폴리펩티드에 의해 인식되는 HLA 분자는 다수의 HLA

분자와 복합체화될 수 있다. 특정 경우에, 복합체화된 HLA 분자는 선택적으로 클러스터(cluster)를 형성할 수 있다. 폴리펩티드 작제물은 적어도 하나의 공-수용체(co-receptor)에 결합할 수 있다. 일부 경우에, 적어도 하나의 공-수용체는 CD8, CD4, CD28, CCR 및 CXCR4로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 일부 경우에, 적어도 하나의 공-수용체는 CD8일 수 있다. 적어도 하나의 공-수용체는 CD8 α 또는 CD8 β 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 표적 세포는 암 세포일 수 있다. 암 세포는 비정상적으로 HLA 분자를 발현할 수 있다. 비정상적인 발현은 표적 세포에서의 복합체화 및 비정상적인 발현을 포함할 수 있으며, 복합체화는 비교 가능한 정상 세포 상에 존재하지 않을 수 있다. 비정상적인 발현은 비교 가능한 정상 세포 상의 비정상적으로 발현된 HLA와 비교하여 구조, 이동성, 유연성 또는 구획화(compartmentalization) 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 복합체화는 유동 세포 측정법(flow cytometry) 또는 현미경으로 검출할 수 있다. 암 세포는 비교 가능한 정상 세포와 비교하여 HLA를 과발현할 수 있다. 과발현은 유동 세포 측정법에 의해 검출된 바와 같이 암 세포 집단에 대해 약 1% 내지 약 100% 발현을 포함할 수 있다. 과발현은 면역 조직 화학(IHC) 분석에 의한 HLA 분자의 양성 검출을 포함할 수 있다. 폴리펩티드 작제물은 면역 세포 상에서 발현될 수 있다. 면역 세포는 골수 또는 림프 혈통으로부터 유래될 수 있다. 일부 경우에, 면역 세포는 림프 혈통으로부터 유래될 수 있다. 림프 혈통의 면역 세포는 자연 살해(NK) 세포, B 세포 또는 T 세포 중 적어도 하나일 수 있다. 일부 경우에, 면역 세포는 다수의 T 세포일 수 있다. 다수의 T 세포는 가공된(engineered) $\alpha\beta$ T 세포일 수 있다. 일부 경우에, 면역 세포는 폴리펩티드 작제물을 발현하도록 바이러스성으로(virally) 변형될 수 있다. 일부 경우에, 면역 세포는 폴리펩티드 작제물을 발현하도록 비바이러스성으로(non-virally) 변형될 수 있다. 폴리펩티드 작제물은 T 세포 수용체(TCR), 항체, 키메라 항원 수용체(CAR), B 세포 수용체, 및 이들의 임의의 조합 중 적어도 일부를 코딩할 수 있다. 일부 경우에, TCR의 적어도 일부는 가공된 TCR일 수 있다. TCR은 $\gamma\delta$ TCR일 수 있다. $\gamma\delta$ TCR은 $\gamma 9\delta 2$ TCR 또는 $\gamma 5\delta 1$ TCR일 수 있다. $\gamma\delta$ TCR은 면역 세포에 대해 외생적일 수 있다. 면역 세포는 확장될 수 있다. 면역 세포는 이를 필요로 하는 대상체(subject)에게 투여될 수 있다. 이를 필요로 하는 대상체는 면역 세포의 투여 전에 림프구고갈 섭생(lymphodepleting regime)을 수용할 수 있다. 림프구고갈 섭생은 사이클로포스파미드, 플루다라빈, 방사선 또는 이들의 조합의 투여를 포함할 수 있다. 폴리펩티드 작제물은 γ -TCR 폴리펩티드 서열, δ -TCR 폴리펩티드 서열, 이의 변이체 및 단편 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 폴리펩티드 작제물은 표 2 및 6의 목록으로부터 선택된 γ -TCR 폴리펩티드 서열의 CDR3 영역, 표 2 및 5의 목록으로부터 선택된 δ -TCR 폴리펩티드 서열의 CDR3 영역, 이의 변이체 및 단편을 포함할 수 있다. 폴리펩티드 작제물은 서열 번호 2, 서열 번호 3, 서열 번호 4의 아미노산 19-309, 서열 번호 5의 아미노산 21-293, 서열 번호 4, 서열 번호 5 및 서열 번호 6 내지 서열 번호 428로 이루어진 그룹 중 서열로부터 선택된 서열에 대해 적어도 약 80%, 90%, 95%, 98% 내지 약 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함할 수 있다. 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 적어도 하나의 추가의 치료제와 함께 투여될 수 있다. 조성물은 약제학적 조성물일 수 있다.

[0007]

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 조성물, 및 부형제, 희석제 또는 담체 중 적어도 하나를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 개시된다. 약제학적 조성물은 단위 투여(unit dosage) 형태로 투여될 수 있다. 약제학적 조성물은 정제, 액체, 시럽, 경구 제형, 정맥내 제형, 비내(intranasal) 제형, 피하 제형, 흡입 가능한 호흡기 제형, 좌제, 및 이들의 임의의 조합의 형태일 수 있다. 약제학적 조성물은 주입액의 형태로 투여될 수 있다. 일부 경우에, 약제학적 조성물의 투여는 이를 필요로 하는 대상체(subject)에서 질환 또는 상태를 적어도 부분적으로 개선시킨다. 개선은 컴퓨터 단층 촬영(CT) 스캔으로 측정된 종양 크기를 적어도 약 30% 감소시킴을 포함할 수 있다. 개선은 컴퓨터 단층 촬영(CT) 스캔으로 측정된 종양 병변의 직경의 기준 측정에서 10% 미만의 변화에 의해 측정된 바와 같이 종양 크기를 안정화시킴을 포함할 수 있다.

[0008]

적어도 하나의 추가의 HLA 분자에 복합체화된 인간 백혈구 항원(HLA) 분자에 결합하는 폴리펩티드 작제물을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 개시되고, 여기서 폴리펩티드 작제물은 비복합체화된 HLA 분자에 결합하지 않는다. 특정 경우에, HLA 분자가 적어도 하나의 추가의 HLA 분자에 복합체화되지 않을 경우, 폴리펩티드 작제물은 HLA 분자에 결합하지 않는다. HLA 분자는 HLA-A 혈청형 또는 이의 변이체일 수 있다. HLA-A는 HLA-A^{*}24일 수 있다. HLA-A24는 HLA-A^{*}24:02일 수 있다. 폴리펩티드 작제물은 적어도 하나의 γ -TCR 폴리펩티드 서열, δ -TCR 폴리펩티드 서열, 이의 변이체 및 단편을 포함할 수 있다. 폴리펩티드 작제물은 표 2 및 6의 목록으로부터 선택된 γ -TCR 폴리펩티드 서열의 CDR3 영역, 표 2 및 5의 목록으로부터 선택된 δ -TCR 폴리펩티드 서열의 CDR3 영역, 이의 변이체 및 단편을 포함할 수 있다. 폴리펩티드 작제물은 서열 번호 2, 서열 번호 3, 서열 번호 4의 아미노산 19-309, 서열 번호 5의 아미노산 21-293, 서열 번호 4, 서열 번호 5 및 서열 번호 6 내지 서열 번호 428로 이루어진 그룹 중 서열로부터 선택된 서열에 대해 적어도 약 80%, 90%, 95%, 98% 내지 약 99%의 서열 동일성을

갖는 서열을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 사이토카인, 화학요법, 방사선 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 사이토카인은 인터류킨-2일 수 있다. 일부 경우에, 화학요법은 사이클로포스파미드 또는 플루다라빈 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 폴리펩티드 작제물은 동결 건조시킬 수 있다. 일부 경우에, 방법은 보조제, 희석제, 담체 또는 이들의 조합을 추가로 포함할 수 있다.

[0009] 인간 백혈구 항원(HLA)-A^{*}24의 적어도 일부에 결합하는 제1 치료제를 투여하는 단계 및 후속적으로 상기 제1 치료제를 재투여하는 단계 및 제2 치료제를 투여하는 단계 중 적어도 하나를 포함하는, 비정상적 HLA-A^{*}24 발현을 포함하는 질환을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 제1 치료제는 T 세포 수용체(TCR), 항체, 키메라 항원 수용체(CAR), B 세포 수용체 및 이들의 임의의 조합 중 적어도 일부를 포함할 수 있다. 일부 경우에, TCR의 적어도 일부는 $\alpha\beta$ TCR 또는 $\gamma\delta$ TCR일 수 있다. TCR은 $\gamma\delta$ TCR일 수 있다. 제1 치료제는 $\gamma\delta$ TCR을 발현하는 가공된 세포일 수 있다. 가공된 세포는 림프 혈통 또는 골수 혈통으로부터 유래될 수 있다. 가공된 세포는 림프 혈통으로부터 유래될 수 있으며, 자연 살해(NK) 세포, B 세포 또는 T 세포로부터 선택될 수 있다. 가공된 세포는 T 세포일 수 있다. 제1 치료제는 HLA-A^{*}24가 적어도 하나의 추가의 HLA 분자에 복합체화될 수 있을 때 암 세포와 결합할 수 있다. 일부 경우에, 재-투여는 제1 치료제를 투여한 후 약 24시간 내지 약 1년 후에 수행될 수 있다. 일부 경우에, 방법은 정량적 PCR (qPCR) 또는 유동 세포 측정법 중 적어도 하나에 의해 제1 치료제의 수준을 검출하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 제2 치료제는 화학요법제, 방사선 요법제 또는 면역요법제로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 제2 치료제는 면역요법제일 수 있다.

[0010] 인간 백혈구 항원(HLA) 분자가 표적 세포 상의 하나 이상의 추가의 HLA 분자에 복합체화될 때, 상기 표적 세포 상의 상기 HLA 분자 또는 이의 일부에 선택적으로 결합하는 폴리펩티드 작제물을 코딩하는 계놈 변경을 포함하는 가공된 세포가 본원에 개시되고, 여기서 상기 폴리펩티드 작제물은 비복합체화된 HLA 분자에 결합하지 않거나, 상기 HLA 분자가 적어도 하나의 추가의 HLA 분자에 복합체화되지 않을 경우 상기 HLA 분자에 결합하지 않는다. HLA는 부류 I, 부류 II 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. HLA는 부류 I(HLA-I)을 포함할 수 있다. HLA-I는 HLA-A를 포함할 수 있다. HLA-A는 HLA-A^{*}24일 수 있다. HLA-A^{*}24 대립 유전자는 HLA-A^{*}24:02를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 계놈 변경은 상기 폴리펩티드 작제물의 바이러스 도입을 포함하는 녹 인(knock in)을 포함할 수 있다. 바이러스 도입은 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 바이러스를 포함할 수 있다. 바이러스 도입은 레트로바이러스를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 폴리펩티드 작제물은 적어도 하나의 $\gamma\delta$ TCR 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함할 수 있다. $\gamma\delta$ TCR은 표 2 및 6의 목록으로부터 선택된 γ -TCR 폴리펩티드 서열, 표 2 및 5의 목록으로부터 선택된 δ -TCR 폴리펩티드 서열의 CDR3 영역, 이의 변이체 및 단편을 포함할 수 있다. 폴리펩티드 작제물은 적어도 하나의 추가의 펩티드 및/또는 적어도 하나의 공-수용체의 존재하에 표적 세포 상의 HLA에 선택적으로 결합할 수 있다. 일부 경우에, 적어도 하나의 공-수용체는 CD8, CD4, CD28, CCR 및 CXCR4로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 적어도 하나의 공-수용체는 CD8일 수 있다. 적어도 하나의 공-수용체는 CD8 알파 또는 CD8 베타 중 적어도 하나일 수 있다.

[0011] 제72항 내지 제86항 중 어느 한 항의 가공된 세포를 포함하는, 세포의 집단이 본원에 개시된다. 일부 경우에, 약 60% 내지 약 100%의 가공된 세포는 폴리펩티드 작제물을 발현시킬 수 있다. 가공된 세포는 다수의 $\alpha\beta$ T 세포일 수 있다. 집단은 암을 조절, 감소 또는 제거하기 위해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 경우에, 집단이 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있을 경우, 바이러스 감염은 조절, 감소 또는 제거될 수 있다. 가공된 세포의 투여는 컴퓨터 단층 활영(CT) 스캔으로 측정된 종양 크기를 적어도 30% 감소시키는 데 효과적일 수 있다. 투여는 컴퓨터 단층 활영(CT) 스캔으로 측정한 종양 병변 직경의 기준 측정에서 10% 미만의 변화로 측정된 종양 크기를 안정화하는데 효과적일 수 있다. 일부의 경우, 약 5×10^4 내지 약 1×10^{12} 개의 세포를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여할 수 있다. 일부 경우에, 투여는 치료되지 않은 대상체와 비교하여 이를 필요로 하는 대상체의 수명을 약 1주 내지 약 50년 연장할 수 있다. 일부의 경우, 가공된 세포는 항체의 결합에 의해 억제될 수 있다. 항체의 결합은 가공된 세포의 투여와 관련된 독성을 감소시킬 수 있다. 변이체는 인간화 변이체일 수 있다. 일부 경우에, 변이체는 scFv 또는 scFab이다.

[0012] 서열 번호 2, 서열 번호 3, 서열 번호 4의 아미노산 19-309, 서열 번호 5의 아미노산 21-293, 서열 번호 4 또는 서열 번호 5 중 적어도 하나의 폴리펩티드 서열을 코딩하는 서열과 적어도 90%, 95%, 97% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 다중 핵산이 본원에 개시된다.

- [0013] 서열 번호 2, 서열 번호 3, 서열 번호 4의 아미노산 19-309, 서열 번호 5의 아미노산 21-293, 서열 번호 4 또는 서열 번호 5 중 적어도 하나와 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 수용체 서열을 포함하는 가공된 세포가 본원에 개시된다.
- [0014] 서열 번호 2, 서열 번호 3, 서열 번호 4의 아미노산 19-309, 서열 번호 5의 아미노산 21-293, 서열 번호 4, 서열 번호 5 및 서열 번호 6 내지 서열 번호 428 중 적어도 하나와 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 갖는 수용체의 적어도 일부를 포함하는 가공된 세포가 본원에 개시된다. 일부 경우에, 가공된 세포는 가공된 세포의 집단으로 확장될 수 있다. 가공된 세포의 집단은 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다.
- [0015] 상기 HLA 분자가 표적 세포 상의 적어도 하나의 추가의 HLA 분자에 복합체화될 경우 상기 표적 세포 상의 상기 인간 백혈구 항원(HLA) 분자 또는 이의 일부에 선택적으로 결합하는 폴리펩티드가 본원에 개시되고, 여기서 상기 폴리펩티드는 비복합체화된 HLA 분자에 결합하지 않거나, 상기 HLA 분자가 적어도 하나의 추가의 HLA 분자에 복합체화되지 않을 경우 상기 HLA 분자에 결합하지 않는다. 일부 경우에, HLA 분자는 HLA-A 혈청형 또는 이의 변이체일 수 있고, 바람직하게는 HLA-A 혈청형은 HLA-A^{*}24일 수 있고, 보다 바람직하게 HLA-A^{*}24는 HLA-A^{*}24:02일 수 있다. 표적 세포는 암 세포일 수 있고, 바람직하게는 암 세포는 HLA 분자를 비정상적으로 발현시킬 수 있다. 일부 경우에, 폴리펩티드는 CDR3 영역을 포함하는 δ T-세포 수용체 쇄 또는 이의 부분(part)일 수 있고, δ T-세포 수용체 쇄 또는 이의 부분은 아미노산 서열에 의해 표시될 수 있고, 아미노산 서열은 서열번호 3, 서열 번호 5의 아미노산 21-293, 서열 번호 5 또는 서열 번호 6 내지 237의 아미노산 서열 중 임의의 하나와의 적어도 60% 서열 동일성 또는 유사성을 포함한다. 일부 경우에, 폴리펩티드는 CDR3 영역을 포함하는 γ T-세포 수용체 쇄 또는 이의 부분일 수 있고, γ T-세포 수용체 쇄 또는 이의 부분은 아미노산 서열에 의해 표시되고, 아미노산 서열은 서열번호 2, 서열 번호 4의 아미노산 19-309, 서열 번호 4 또는 서열 번호 238 내지 428의 아미노산 서열 중 임의의 하나와의 적어도 60% 서열 동일성 또는 유사성을 포함한다.
- [0016] T 세포 수용체(TCR), 바람직하게는 δ T-세포 수용체 쇄 또는 이의 부분 및 γ T-세포 수용체 쇄 또는 이의 부분을 포함하는 가공된 TCR이 본원에 개시된다.
- [0017] 폴리펩티드 또는 TCR을 코딩하는 핵산 분자가 본원에 개시된다.
- [0018] 핵산 분자를 포함하는 핵산 작제물이 본원에 개시된다.
- [0019] 핵산 작제물을 포함하는 세포가 본원에 개시된다.
- [0020] 약물(medicament)로서 사용하기 위한 폴리펩티드, TCR, 핵산 분자, 핵산 작제물, 또는 세포가 본원에 개시된다.
- [0021] 암 또는 감염에 대한 약물로서 사용하기 위한 폴리펩티드, TCR, 핵산 분자, 핵산 작제물, 또는 세포가 본원에 개시된다.
- [0022] 이를 필요로 하는 대상체에게 적어도 하나의 항체 또는 이의 일부의 투여를 포함하는, 가공된 세포 또는 세포의 투여와 관련된 독성을 감소시키는 방법이 본원에 개시된다. 일부 경우에, 항체는 차단 항체 또는 중화 항체일 수 있다. 항체 또는 이의 일부는 HLA-A^{*}24:02를 발현하는 세포에 대한 가공된 세포 또는 세포의 결합을 억제할 수 있다. HLA-A^{*}24:02를 발현하는 세포는 암 세포 또는 비교 가능한 정상 세포 중 적어도 하나일 수 있다. 적어도 하나의 항체 또는 이의 일부의 투여는 이를 필요로 하는 대상체에서 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 수준을 감소시킬 수 있다.
- [0023] 강력한 저장 수명을 갖는 조성물 및 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 적어도 하나의 폴리펩티드 또는 본원에 기재된 폴리펩티드를 발현하는 세포를 함유하는 본원에 기재된 조성물 또는 약제학적 조성물은 25°C 또는 4°C에서 밀봉된 용기에 저장하고, 상기 용기는 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% 또는 95% 상대 습도를 갖는 대기 중에 위치시킨다. 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 1년, 1.5년, 2년, 2.5년 또는 3년 후, 조성물 또는 약제학적 조성물의 적어도 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%는 표준 프로토콜에 따라 결정된 바와 같이 유지시킨다.
- [0024] 참조에 의한 통합
- [0025] 본원에서 모든 간행물, 특히 및 특허 출원은 각 개별 간행물, 특히 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참조로 포함되도록 지시된 것과 동일한 정도로 참조로 포함된다. 본원의 용어와 통합된 참조문헌의 용어 사이에 모순되는 경우, 본원의 용어가 조절한다.

도면의 간단한 설명

[0026]

본 발명의 신규한 특징들은 첨부된 청구범위에서 상세하게 설명된다. 본 발명의 특징 및 이점에 대한 더 나은 이해는 본 발명의 원리가 사용될 수 있는 예시적인 구현예를 설명하는 다음의 상세한 설명 및 다음과 같은 첨부 도면을 참조하여 수득될 것이다:

도 1a는 본원에 기재된 $\gamma\delta$ -T 세포 클론이 SW480, EBV-LCL 및 PBMC와 함께 공배양되는 ELISPOT 검정 결과를 도시한다. IFN γ 스팟/15,000개의 $\gamma\delta$ T 세포가 도시된다. 도 1b는 SW480, EBV-LCL 및 PBMC와 함께 공배양된 본원에 기재된 모의 형질 도입 세포 및 $\gamma\delta$ -TCR 세포의 ELISPOT 검정 결과를 나타낸다. IFN γ 스팟/15,000개의 $\gamma\delta$ T 세포가 도시된다.

도 2는 본원에 기재된 $\gamma\delta$ -TCR 세포가 LCL-TM, DAUDI, U266, OPM2 및 SW480 종양 세포주와 함께 공배양된 ELISPOT 검정 결과를 도시한다. IFN γ ELI스팟 개수가 도시된다.

도 3a는 본원에 기재된 $\gamma\delta$ -TCR이 COS7-A*02, COS7-A*24, K562-A*02, K562-A*24, K562-WT ATCC 및 PBMC d206과 함께 공배양되는 IFN γ ELISA 검정 결과를 도시한다. 도 3b는 본원에 기재된 사이토 D 전처리된 $\gamma\delta$ -TCR이 COS7-A*02, COS7-A*24, K562-A*02, K562-A*24, K562-WT ATCC 및 PBMC d206과 함께 공배양되는 IFN γ ELISA 검정 결과를 도시한다.

도 4a는 본원에 기재된 $\gamma\delta$ -TCR이 COS7-A*02, COS7-A*24, K562-A*02, K562-A*24, K562-WT ATCC 및 PBMC d206과 함께 공배양되는 IFN γ ELISA 검정 결과를 도시한다. 도 4b는 본원에 기재된 $\gamma\delta$ -TCR이 고정된 표적: COS7-A*02, COS7-A*24, K562-A*02, K562-A*24, K562-WT ATCC 및 PBMC d206과 함께 공배양되는 IFN γ ELISA 검정 결과를 도시한다.

도 5는 HLA-A*02:01 (서열 번호 439)와 HLA-A*24:02 (서열 번호 440) 사이의 서열 정렬을 도시한다.

도 6a는 HLA-A*02의 구조를 도시한다. HLA-A*02는 회색으로 표시된다. β 2M은 황색, 펩티드는 흑색, 다형성은 적색으로 표시된다. 도 6b는 HLA-A*02의 구조를 도시한다. HLA-A*02는 회색으로 표시된다. β 2M은 황색, 펩티드는 흑색, 다형성은 적색으로 표시된다.

도 7a는 HLA-A*02의 구조를 도시한다. 도 7b는 HLA-A*02의 구조를 도시한다.

도 8a는 본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR 형질 도입된 T 세포에 의한 SW480 및 LCL-TM의 인식에 대한 FE-11 유사 하이브리도마 상청액의 차단 효과를 도시한다. 도 8b는 $\alpha\beta$ TCR WT1 형질 도입된 T 세포에 의해 WT1 펩티드가 부하된 SW480의 인식에 대한 FE-11 유사 하이브리도마 상청액의 차단 효과를 도시한다. 도 8c는 LABScreen 단일 항원 HLA 부류 I 비드가 HLA에 결합하는 항체와 배양되었음을 도시하고, 여기서 상기 항체는 하이브리도마로부터 정제되고, 완전히 또는 부분적으로 HLA 및 2차 α -mIgG-PE를 결합하고, Luminex를 사용하여 측정되었다.

도 9는 단리된 클론이 $\gamma\delta$ TCR 반응성 종양 세포 또는 Daudi 음성 대조군에 특이적으로 결합하는 항체를 생산하는 예시적인 스크리닝 방법을 도시한다.

도 10a는 상이한 HLA 유전자형 및 음성 대조군으로서 Daudi를 갖는 EBV-LCL에 의해 본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR이 형질 도입된 T 세포의 활성화를 도시한다. 도 10b는 HLA-A*24:02 또는 HLA-A*02:01 표적 세포에 의해 $\gamma\delta$ TCR FE 11이 형질 도입된 T 세포의 활성화를 도시한다. 도 10c는 $\gamma\delta$ TCR FE11 형질 도입된 T 세포의 활성화에 대한 HLA-A*24:02 양성 표적 세포의 β 2m KO의 효과를 도시한다. 도 10d는 상이한 동형접합성 또는 이형접합성 HLA-A*24:02 발현을 갖는 EBV-LCL에 의해 $\gamma\delta$ TCR FE11이 형질 도입된 T 세포의 활성화를 도시한다. 도 10e는 처리되지 않거나 모넨신으로 밤새 처리된 K562 HLA-A*24:02 세포에 의해 본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR이 형질 도입된 T 세포의 활성화를 도시한다. 도 10f는 LCL-TM 또는 A2 제한된 WT1 펩티드 부하된 T2 세포에 의해 본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR 또는 $\alpha\beta$ TCR WT1(대조군)이 형질 도입된 주르마(Jurma) 세포의 활성화를 도시한다. 플레이트 결합된 α -CD3 mAb 클론 OKT-3에 의한 CD3 가교결합은 양성 대조군으로 기능했다.

도 11은 인식의 감소가 β 2-마이크로글로불린 (β 2m) KO의 백분율과 비교 가능하다는 것을 도시한다. 인식된 LCL 내의 (β 2m)의 CRISPR/Cas9 KO는 대조군과 비교하여 TEG011의 인식을 감소시켰다.

도 12a는 악성 세포 및 건강한 T 세포에 대한 본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR 형질 도입된 T 세포의 활성화를 도시한다. 도 12b는 EBV 형질 전환되고 본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR 또는 모의 형질 도입된 T 세포와 공배양된 건강한 공여자 B 세포를 도시한다. 인식은 ELISA를 사용하여 IFN γ 분비를 측정함으로써 평가되었다.

도 13a는 인터페론-감마 발현을 통해 HLA-A^{*}24:03 양성 또는 음성 표적 세포에 의해 본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR로 형질 도입된 T 세포의 활성화를 도시한다. 도 13b는 적색의 2개의 비상동성 아미노산을 갖는 HLA-A^{*}24:02 (서열 번호 441), 02:01 (서열 번호 442), 24:03 (서열 번호 443) 및 25:01 (서열 번호 444)의 정렬을 도시한다. 도 13c는 HLA-A24:02(pdb: 3w19)의 구조 상에 맵핑된 HLA-A^{*}02:01 및 HLA-A24:02 사이의 차이를 도시하고, HLA-A^{*}24:02와 HLA-A^{*}24:03 사이의 2개의 비상동성 아미노산은 적색 원으로 도시된다. 도 13d는 부하되지 않거나 A^{*}24 제한된 바이러스 웨티드 NEF (134-10) 또는 CMV (pp65 341-349)가 부하된 HLA-A^{*}24:02 형질 도입된 TAP 결핍 T2 세포에 의한, 본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR로 형질 도입된 T 세포의 활성화를 도시한다. 도 13e는 WT1 TCR, NY-ESO1 TCR 및 TCR 형질 도입된 T 세포에 결합하는 WT1 테트라미, NY-ESO1 펜타미 및 CMV 펜타미를 도시한다. 도 13f는 $\gamma\delta$ TCR 형질 도입된 T 세포의 활성화에 대한 HLA-A^{*}24:02 형질 도입된 표적 세포의 보르테조미브 치료 효과를 도시한다. 도 13g는 동종이량체화가 유동 세포 측정법 FRET에 의해 HLA-A^{*}24:02 양성 인식된 세포 및 비인식된 세포에 대해 평가됨을 도시한다. 도 13h는 HLA-A^{*}24:02 형질 도입된 COS-7 및 K562 또는 HLA-A^{*}02:01(대조군)에 의한, 본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR 또는 $\alpha\beta$ TCR WT1(대조군)로 형질 도입된 T 세포의 활성화를 도시한다. 지시된 경우, 표적 세포는 공배양 전에 고정시켰다. 지시된 경우, 표적 세포는 WT1 웨티드와 공배양했다.

도 14a는 클론 FE11 및 $\gamma\delta$ TCR 형질 도입된 $\alpha\beta$ T 세포 상의 CD8 α 또는 CD8 β 발현을 도시한다. 도 14b는 본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR로 형질 도입된 CD4+ 및 CD8+ $\alpha\beta$ T 세포가 분류되어 지시된 표적 세포와 공배양되었음을 도시한다. T 세포 활성화는 IFN γ ELISPOT에 의해 평가되었다. 도 14c는 본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR을 발현하는 CD4+ 및 CD8+ $\alpha\beta$ T 세포가 대조군 항체 또는 CD8 α 또는 CD8 β 에 대한 차단 항체의 존재하에 (A)에서와 같이 SW480 표적 세포와 함께 공배양되었음을 도시한다. 도 14d는 CD69 상향조절에 의해 측정된 바와 같이 HLA-A^{*}24:02 양성 및 음성 표적 세포에 의해 본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR 형질 도입된 주르마 세포의 활성화를 도시한다. 도 14e는 HLA-A^{*}02 제한된 WT1 웨티드가 부하된 HLA-A^{*}02:01 양성 표적 세포에 의한 $\alpha\beta$ TCR WT1 형질 도입된 주르마 세포의 활성화를 도시한다. 플레이트-결합된 α -CD3 mAb 클론 OKT-3에 의한 CD3 가교결합은 양성 대조군 (D + E)으로 기능하였다. 도 14f는 $\alpha\beta$ T 세포가 CD4+, CD8+, CD4+CD8 α + 및 CD4+CD8 α '+ T 세포 집단이 분류된 후 FE11 $\gamma\delta$ TCR과 함께 야생형 CD8 α 또는 절단된 신호전달-결핍 CD8 α 변이체(CD8 α ')로 형질 도입되었음을 도시한다. 건강한 PBMC 및 SW480 및 EBV-LCL 종양 표적의 인식은 ELISPOT을 사용하여 IFN γ 분비를 측정함으로써 평가되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 이하의 설명 및 실시예는 본 발명의 구현예를 상세하게 설명한다. 본 발명은 본원에 기재된 특정 구현예에 한정되지 않고 그 자체로 변할 수 있음을 이해해야 한다. 당업자는 이의 범위 내에 포함되는 본 발명의 많은 변형 및 변경이 존재함을 인식할 것이다. 달리 지시되지 않는 한, 임의의 구현예는 임의의 다른 구현예와 조합될 수 있다.

[0028] 모든 용어는 그들이 당업자에 의해 이해될 수 있는 것으로 이해되도록 의도된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 관련되는 기술 분야의 숙련가에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0029] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 지시되지 않는 한, 본 발명의 일부 구현예는 수치 범위를 고려한다. 본 발명의 다양한 양상이 범위 형식으로 제공될 수 있다. 범위 형식으로의 설명은 단지 편의상 및 간략화를 위한 것이며 본 발명의 범위에 대한 유통성없는 제한으로 해석되어서는 안되는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 범위의 설명은 가능한 모든 하위 범위 및 명시적으로 기재된 것처럼 그 범위 내의 개별적인 수치를 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 설명은 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 하위 범위 뿐만 아니라 그 범위 내의 개별적인 수치, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 및 6을 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 이는 범위의 폭에 관계 없이 적용된다. 범위가 제공되는 경

우, 범위는 범위 종점을 포함한다.

[0030] 다음의 정의는 당해 분야의 것들을 보완하고 현재의 응용에 관한 것이며, 임의의 관련되거나 관련되지 않은 경우, 예를 들어, 임의의 공통으로 소유된 특허 또는 출원에 귀속되지 않아야 한다. 본원에 기재된 것들과 유사하거나 등가의 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 시험 실시에 사용될 수 있지만, 바람직한 재료 및 방법이 본원에 기재되어 있다. 따라서, 본원에서 사용되는 용어는 단지 특정 구현예를 기재하기 위한 것이지, 제한하려는 것은 아니다.

정의

[0032] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 표시되지 않는 한, 관사 "a"는 명시적으로 달리 규정되지 않는 한 하나 이상을 의미한다.

[0033] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 표시되지 않는 한, "함유하다", "함유하는", "포함하다", "포함하는" 등의 용어는 "포함하는"을 의미한다.

[0034] 본원에 사용된 용어 "활성화" 및 이의 문법적 등가물은 세포가 휴지 상태에서 활성 상태로 전이하는 과정을 지칭할 수 있다. 이 과정은 항원에 대한 반응, 이동 및/또는 기능적 활성 상태에 대한 표현형 또는 유전적 변화를 포함할 수 있다.

[0035] 본원에 사용된 "항원"은 항원 결합 단위에 의해 인식되고 특이적으로 결합되는 물질을 의미한다. 항원에는 웨티드, 단백질, 당단백질, 다당류 및 지질; 이들의 일부 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. "항원"은 또한 면역 반응을 유발하는 분자를 지칭할 수도 있다. 이 면역 반응은 항체 생산 또는 특정의 면역학적으로 유능한 세포의 활성화 또는 둘 다를 포함할 수 있다. 당업자는 사실상 모든 단백질 또는 웨티드를 포함하는 임의의 거대분자가 항원으로서 작용할 수 있음을 이해할 것이다.

[0036] 본원에 사용된 용어 "자가(autologous)" 및 이의 문법적 등가물은 동일한 존재로부터 유래된 것으로 언급될 수 있다. 예를 들어, 샘플(예: 세포)은 제거하고, 처리하고 나중에 동일한 대상체(예: 환자)에게 다시 제공될 수 있다. 자가 과정은 공여자와 수령자가 다른 대상체인 동종 과정과 구별된다.

[0037] 본 명세서 및 청구범위(들)에서 사용된 바와 같이, "포함하는" (및 포함하는의 임의의 형태, 예를 들어, "포함하다" 및 "포함한다"), "갖는" (및 갖는의 임의의 형태, 예를 들어, "가지다" 및 "갖는다") 및 "포함하는" (및 포함하는의 임의의 형태, 예를 들어, "포함한다" 및 "포함하다") 또는 "함유하는" (및 함유하는의 임의의 형태, 예를 들어, "함유한다" 및 "함유하다")이란 단어는 포함적이거나 제한적이지 않고, 추가의 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다. 본 명세서에서 논의된 임의의 구현예는 본 발명의 임의의 방법 또는 조성물에 대해 구현될 수 있으며, 그 반대도 고려된다. 또한, 본 발명의 조성물은 본 발명의 방법을 달성하는데 사용될 수 있다.

[0038] 본원에서 사용된 용어 "에피토프" 및 이의 문법적 등가물은 항체, B 세포, T 세포 또는 본원에 기재된 폴리웨티드 작제물을 발현하는 가공된 세포에 의해 인식될 수 있는 항원의 부분 또는 일부 또는 단편을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 에피토프는 TCR에 의해, 예를 들어, 본원에 기재된 감마 텔타 TCR에 의해 인식되는 암 에피토프일 수 있다. 항원 내의 다중 에피토프가 또한 인식될 수 있다. 에피토프는 또한 돌연변이될 수 있다.

[0039] 본원에 사용된 용어 "가공된" 및 이의 문법적 등가물은 핵산, 예를 들어, 유기체의 게놈 내의 핵산 또는 폴리웨티드의 하나 이상의 변경을 지칭할 수 있다. 용어 "가공된"은 유전자 또는 폴리웨티드의 변경, 추가 및/또는 결실을 지칭할 수 있다. 가공된 세포는 또한 추가, 결실 및/또는 변경된 유전자 또는 폴리웨티드를 갖는 세포를 지칭할 수 있다.

[0040] 본원에 사용된 용어 "세포" 또는 "가공된 세포" 및 이들의 문법적 등가물은 인간 또는 비인간 동물 기원의 세포를 지칭할 수 있다. 가공된 세포는 또한 가공된 이팩터 세포를 지칭할 수 있다. 특정의 경우에, 가공된 세포는 본원에 기재된 폴리웨티드 작제물을 발현하도록 가공된 이팩터 세포를 지칭한다.

[0041] 본원에 사용된 용어 "우수 제조 관행(Good Manufacturing Practices)"(GMP) 및 이의 문법적 등가물은 FDA에 따라 안전하고, 효과적이거나 순수한 제품을 지칭할 수 있다. GMP는 또한 때로는 "cGMP"라고 지칭될 수도 있다. "c"는 "현재"를 나타낸다. 제품 제조업체는 GMP 제품의 규정을 준수하기 위해 최신 기술 및 시스템을 사용할 수 있다. GMP 호환 제품은 전형적으로 연구 설정과는 대조적으로 임상 설정에서 이용된다.

[0042] 본원에서 사용된 용어 "형질감염"은 진핵 세포로 외래 핵산의 도입을 지칭한다. 형질감염은 인산칼슘-DNA 공침

전, DEAE-덱스트란-매개된 형질감염, 폴리브렌-매개된 형질감염, 전기천공, 미세주입, 리포솜 융합, 리포액션, 원형질체 융합, 레트로바이러스 감염 및 유전자총을 포함하여 당업계에 공지된 다양한 수단에 의해 달성될 수 있다.

[0043] 용어 "안정한 형질감염" 또는 "안정하게 형질감염된"은 형질감염된 세포의 계놈 내로 외래 핵산, DNA 또는 RNA의 도입 및 통합을 지칭한다. 용어 "안정한 형질감염체"는 외래 DNA를 계놈 DNA에 안정하게 통합시킨 세포를 지칭한다.

[0044] 핵산 및/또는 핵산 서열은 그들이 공통 조상 핵산 또는 핵산 서열로부터 자연적으로 또는 인위적으로 유도될 때 "상동성"이다. 단백질 (또는 폴리펩티드) 및/또는 단백질 (폴리펩티드) 서열은 그들의 코딩 DNA가 공통 조상 핵산 또는 핵산 서열로부터 자연적으로 또는 인위적으로 유도될 때 상동성이다.

[0045] 본 발명의 맥락에서, 폴리펩티드는 아미노산 서열로 표시된다. 바람직한 폴리펩티드는 본원에서 설명된 바와 같이 항종양 반응을 매개하는 δ T-세포 및/또는 γ T-세포 수용체 쇄 또는 이의 부분이다. 본 발명의 맥락에서, 이러한 δ T-세포 및/또는 γ T-세포 수용체 쇄 또는 이의 부분을 코딩하는 핵산 분자로서의 핵산 분자는 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 또는 뉴클레오타이드 서열로 표시된다. 핵산 분자는 조절 영역을 포함할 수 있다. 소정의 서열 동일성 번호 (서열번호)에 의해 본원에서 동정되는 각각의 핵산 분자 또는 폴리펩티드 또는 자체물은 개시된 바와 같은 이 특정 서열에 한정되지 않는다는 것을 이해해야 한다. 본원 전반에 걸쳐, 소정의 폴리펩티드를 코딩하는 특정 뉴클레오타이드 서열 서열번호(예로서 서열번호 X를 취함)를 지칭할 때마다, 이를 다음과 같이 정의된 상동성 뉴클레오타이드 서열에 의해 대체할 수 있다: i. 서열번호 X와 적어도 60% 서열 동일성 또는 유사성을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 뉴클레오타이드 서열; ii. 상보적 가닥이 (i) 서열의 핵산 분자로 혼성화하는 뉴클레오타이드 서열; (iii). 유전 코드의 축퇴로 인해 서열이 (i) 또는 (ii)의 핵산 분자의 서열과 상이한 뉴클레오타이드 서열; 또는 (iv) 뉴클레오타이드 서열 서열번호 X에 의해 코딩되는 아미노산 서열과 적어도 60% 아미노산 동일성 또는 유사성을 갖는 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열. 본원 전반에 걸쳐, 특정 아미노산 서열 서열번호(예로서 서열번호 Y를 취함)를 지칭할 때마다, 이를 아미노산 서열번호 Y와 적어도 60% 서열 동일성 또는 유사성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드로 대체할 수 있다. 각각 소정의 뉴클레오타이드 서열 또는 아미노산 서열과 이의 동일성 또는 유사성 백분율(적어도 60%)에 의해 본원에 기재된 각각의 뉴클레오타이드 서열 또는 아미노산 서열은 추가의 바람직한 구현예에서, 각각 소정의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열과 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성 또는 유사성을 갖는다. 바람직한 구현예에서, 서열 동일성 또는 유사성은 본원에서 동정된 서열의 전체 길이를 비교함으로써 결정된다. 본원에 달리 지시되지 않는 한, 소정의 서열번호와의 동일성 또는 유사성은 상기 서열의 전장(즉, 이의 전체 길이 또는 전체로서)에 기초한 동일성 또는 유사성을 의미한다.

[0046] 상동성 분자는 동족체로서 지칭될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 임의의 자연 발생 단백질은 임의의 이용 가능한 돌연변이 유발 방법에 의해 변형될 수 있다. 발현될 경우, 이 돌연변이 유발된 핵산은 원래의 핵산에 의해 코딩되는 단백질에 상동인 폴리펩티드를 코딩한다. 상동성은 일반적으로 둘 이상의 핵산 또는 단백질 (또는 이의 서열) 사이의 서열 동일성으로부터 추론된다. 상동성을 확립하는 데 유용한 서열 간의 정확한 동일성 백분율은 문제가 되는 핵산 및 단백질에 따라 다르지만, 25% 정도의 서열 동일성이 상동성을 확립하는 데 일상적으로 사용된다. 높은 수준의 서열 동일성, 예를 들어, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 이상이 또한 상동성을 확립하기 위해 사용될 수 있다. 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 동일성이 본원에 포함된다.

[0047] 서열을 비교함으로써 결정되는 바와 같이, "서열 동일성"은 본원에서 2개 이상의 아미노산 (폴리펩티드 또는 단백질) 서열 또는 2개 이상의 핵산 (폴리뉴클레오타이드) 서열 사이의 관계로 정의된다. 2개의 아미노산 또는 2개의 핵산 서열 사이의 동일성은 바람직하게는 본원에서 동정된 전체 서열번호 또는 이의 부분 내에서 이들의 동일성을 평가함으로써 정의된다. 이의 부분은 서열번호의 길이의 적어도 50%, 또는 적어도 60%, 또는 적어도 70%, 또는 적어도 80%, 또는 적어도 90%를 의미할 수 있다. 당해 기술 분야에서, "동일성"은 또한 아미노산 또는 핵산 서열 사이의 서열 관련성 정도를 의미하고, 경우에 따라 그러한 서열의 스트링 사이의 일치에 의해 결정될 수 있다. 2개의 아미노산 서열 사이의 "유사성"은 하나의 폴리펩티드의 아미노산 서열 및 이의 보존된 아미노산 치환체를 제2 폴리펩티드의 서열과 비교함으로써 결정된다. "동일성" 및 "유사성"은 문헌[참조: (Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heine, G., Academic Press, 1987; 및

Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991; 및 Carillo, H., and Lipman, D., SIAM J. Applied Math., 48:1073 (1988)]에 기재된 것을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 공지된 방법에 의해 용이하게 계산될 수 있다. 동일성을 결정하는 바람직한 방법은 시험된 서열 사이에서 가장 큰 일치를 제공하도록 설계된다. 동일성 및 유사성을 결정하는 방법은 공개적으로 사용 가능한 컴퓨터 프로그램으로 성문화된다. 두 서열 간의 동일성 및 유사성을 결정하기 위한 바람직한 컴퓨터 프로그램 방법은, 예를 들어, GCG 프로그램 패키지[참조: Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research 12 (1): 387 (1984)], BestFit, BLASTP, BLASTN 및 FASTA[참조: Altschul, S. F. et al., J. Mol. Biol. 215: 403-410 (1990)]를 포함한다. BLAST X 프로그램은 NCBI 및 다른 공급원[BLAST Manual, Altschul, S., et al., NCBI NLM NIH Bethesda, MD 20894, Altschul, S., et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)]으로부터 공개적으로 이용 가능하다. 익히 공지된 스미스 워터맨 알고리즘은 또한 동일성을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 폴리펩티드 서열 비교를 위한 바람직한 매개변수는 하기를 포함한다: 알고리즘: Needleman and Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443-453 (1990); 비교 매트릭스: Hentikoff and Hentikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89:10915-10919 (1992)로부터의 BLOSSUM62; 캡 패널티: 12; 및 캡 길이 패널티: 4. 이러한 매개변수들에 유용한 프로그램은 위 스콘신주 매디슨에 소재하는 Genetics Computer Group의 "Ogap" 프로그램으로서 공개적으로 이용 가능하다. 상기 매개변수는 아미노산 비교용 디폴트 매개변수이다(최종 캡에 대한 패널티가 없음). 핵산 비교를 위한 바람직한 매개변수는 다음을 포함한다: 알고리즘: Needleman and Wunsch, J. Mol. Biol. 48: 443-453 (1970); 비교 매트릭스: 일치= +10, 불일치= 0, 캡 패널티: 50; 캡 길이 패널티: 3. 위 스콘신주 매디슨에 소재하는 Genetics Computer Group으로부터 캡 프로그램으로서 이용 가능하다. 상기 제공된 것은 핵산 비교를 위한 디폴트 매개변수이다. 선택적으로, 아미노산 유사성의 정도를 결정할 때, 당업자는 또한 당업자에게 명백한 바와 같이 소위 "보존적" 아미노산 치환을 고려할 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 유사한 측쇄를 갖는 잔기의 상호 교환성을 지칭한다. 예를 들어, 지방족 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신이고; 지방족-하이드록실 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 세린 및 트레오닌이고; 아미드-함유 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 아스파라긴 및 글루타민이고; 방향족 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판이고; 염기성 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 리신, 아르기닌 및 히스티딘이고; 황 함유 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 시스테인 및 메티오닌이다. 바람직한 보존적 아미노산 치환 그룹은 발린-류신-이소류신, 페닐알라닌-티로신, 리신-아르기닌, 알라닌-발린 및 아스파라긴-글루타민이다. 본원에 개시된 아미노산 서열의 치환적 변이체는 개시된 서열의 하나 이상의 잔기가 제거되고 이의 위치에 상이한 잔기가 삽입된 것들이다. 바람직하게는, 아미노산 변화는 보존적이다. 자연 발생 아미노산 각각에 대해 바람직한 보존적 치환은 다음과 같다: Ala 대 Ser; Arg 대 Lys; Asn 대 Gln 또는 His; Asp 대 Glu; Cys 대 Ser 또는 Ala; Gln 대 Asn; Glu 대 Asp; Gly 대 Pro; His 대 Asn 또는 Gln; Ile 대 Leu 또는 Val; Leu 대 Ile 또는 Val; Lys 대 Arg, Gln 또는 Glu; Met 대 Leu 또는 Ile; Phe 대 Met, Leu 또는 Try; Ser 대 Thr; Thr 대 Ser; Trp 대 Tyr; Tyr 대 Trp 또는 Phe; Val 대 Ile 또는 Leu.

- [0048] 본원에 사용된 용어 "핵산 문자 코딩", "DNA 서열 코딩" 및 "DNA 코딩"은 데옥시리보핵산의 가닥을 따라 데옥시리보뉴클레오타이드의 순서 또는 서열을 지칭한다. 이들 데옥시리보뉴클레오타이드의 순서는 폴리펩티드 (단백질) 쇄에 따라 아미노산의 순서를 결정한다. 따라서, 핵산 서열은 아미노산 서열을 코딩한다.
- [0049] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 임의의 동물, 예를 들어, 포유류 또는 유대류를 지칭한다. 본 발명의 대상체는 인간, 비인간 영장류(예: 레서스 또는 다른 유형의 마카크), 마우스, 돼지, 말, 당나귀, 소, 양, 랙트 및 임의 종류의 가금을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.
- [0050] 본원에 사용된 용어 "수령자" 및 그들의 문법적 등가물은 요법 또는 치료를 받는 인간 또는 비인간 동물을 지칭할 수 있다.
- [0051] 본원에 사용된 용어 "말초 혈액 림프구"(PBL) 및 이의 문법적 등가물은 혈액(예: 말초 혈액)에서 순환하는 림프구를 지칭할 수 있다. 말초 혈액 림프구는 기관에 국한되지 않은 림프구를 지칭할 수 있다. 말초 혈액 림프구는 T 세포, NK 세포, B 세포 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.
- [0052] 용어 "면역반응성 세포"는 T 세포, B 세포, 및 NKT 세포, 그들의 각각의 전구 세포 및 이들의 자손을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 면역 반응을 유도할 수 있는 세포를 지칭할 수 있다. 면역반응성 세포는 또한 림프 또는 골수 혈통의 세포를 지칭할 수 있다.
- [0053] 본원에 사용된 용어 "T 세포" 및 이의 문법적 등가물은 임의의 기원의 T 세포를 지칭할 수 있다. 예를 들어, T 세포는 1차 T 세포, 예를 들어, 자가 T 세포, 세포주 등일 수 있다. T 세포는 또한 인간 또는 비-인간일 수 있

다.

[0054] 본원에 사용된 용어 "T 세포 활성화" 또는 "T 세포 유발" 및 이의 문법적 등가물은 검출 가능한 세포 증식, 사이토카인 생산 및/또는 검출 가능한 이펙터 기능을 유도하기 위해 충분히 자극된 T 세포의 상태를 지칭할 수 있다. 일부 경우에, "완전 T 세포 활성화"는 유발성 T 세포의 세포독성과 유사할 수 있다. T 세포 활성화는 당업계에 공지된 다양한 검정을 사용하여 측정될 수 있다. 상기 검정은 사이토카인 분비를 측정하기 위한 ELISA, ELISPOT, 세포내 사이토카인 발현(CD107)을 측정하기 위한 유동 세포 측정법, 증식을 측정하기 위한 유동 세포 측정법, 및 표적 세포 제거를 결정하는 세포독성 검정(51Cr 방출 검정)일 수 있다.

[0055] 사용될 경우, 용어 "서열" 및 이의 문법적 등가물은 DNA 또는 RNA를 포함할 수 있고, 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있는 뉴클레오타이드 서열(서열 목록의 서열번호)을 지칭하기 위한 것이다. 핵산 서열은 돌연변이될 수 있다. 핵산 서열은 임의의 길이, 예를 들어, 2 내지 1,000,000개 이상의 뉴클레오타이드 길이 (또는 그 사이 또는 그 위의 임의의 정수 값), 예를 들어, 약 100 내지 약 10,000개의 뉴클레오타이드 또는 약 200 내지 약 500개의 뉴클레오타이드일 수 있다.

[0056] 본원에 정의된 바와 같이, 폴리펩티드 작제물은 바람직하게는 표준 문자 생물학 기술에 의해 작제되고, 자연에서 발생하지 않는 가공된 폴리펩티드 또는 재조합 폴리펩티드이다. 표현 "폴리펩티드 작제물"은 단어 폴리펩티드로 대체될 수 있다.

[0057] 정수와 관련하여 사용될 때 단어 "약"(약 10)은 바람직하게는 값은 그 값의 1 이상 또는 미만의 10의 소정의 값일 수 있고; 약 10은 바람직하게는 9 내지 11을 의미한다. 수치와 관련하여 사용될 경우 단어 "약"(약 10.6)은 바람직하게는 값이 그 값 10.6의 1% 이상 또는 미만의 10.6의 소정의 값일 수 있음을 의미한다.

[0058] 본 발명의 맥락에서, 병에 걸린, 암성, 비정상적, 악성 또는 감염된 세포와 비교하여 건강한, 정상적 또는 비암성 또는 비감염된 세포를 참조한다. 건강한, 정상적, 비암성 또는 비감염된이란 용어 각각은 동의어이며, 상호교환적으로 사용될 수 있다. 병에 걸린, 비정상적이란 용어 각각은 동의어이며, 암성, 악성 또는 감염된과 상호교환될 수 있다.

[0059] 본 발명의 맥락에서, 핵산 또는 핵산 서열 또는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 서열 또는 에피토프 또는 에피토프 서열의 부분 또는 단편 또는 일부는 이의 서열의 길이의 적어도 50%, 또는 적어도 60%, 또는 적어도 70%, 또는 적어도 80%, 또는 적어도 90%를 의미한다.

[0060] 용어 "벡터" 및 이의 문법적 등가물은 단리된 핵산을 포함하고, 세포의 내부에 단리된 핵산을 전달하기 위해 사용될 수 있는 물질의 조성물을 지칭할 수 있다. 선형 폴리뉴클레오타이드, 이온성 또는 양친매성 화합물과 관련된 폴리뉴클레오타이드, 플라스미드 및 바이러스를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 다수의 벡터가 당해 분야에 공지되어 있다. 따라서, 용어 "벡터"는 자율적으로 복제하는 플라스미드 또는 바이러스를 포함한다. 이 용어는 또한 핵산의, 예를 들어, 폴리리신 화합물, 리포솜 등과 같은 세포로의 전달을 용이하게 하는 비-플라스미드 및 비-바이러스 화합물을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 바이러스 벡터의 예는 아데노바이러스 벡터, 아데노-관련 바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

표적화 조성물 및 이의 사용 방법

[0062] HLA 수용체가 세포 표면 상에서 검출될 경우 항종양 반응을 매개하는 인간 백혈구 항원(HLA)-특이적 수용체의 조성물이 본원에 개시된다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 HLA-특이적 수용체, 예를 들어, 항종양 반응을 매개할 수 있는 $\gamma\delta$ TCR 단편 또는 이의 변이체를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 포함하는 조성물이 있다. 본원에 기재된 폴리펩티드는 구조적으로 구속된 HLA 분자에 선택적으로 결합하는데 이용될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 폴리펩티드 작제물은 비-암 세포 상의 상응하는 HLA 분자와 비교하여 암 세포 상에서 발현된 HLA 분자에 선택적으로 결합할 수 있다. 본원에 기재된 폴리펩티드 작제물은 표 2, 표 4 및 표 5 중 어느 하나에 개시된 서열을 포함하는 적어도 하나의 수용체 또는 이의 일부를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 하나 이상의 HLA-특이적 수용체, 예를 들어, 항종양 반응을 매개할 수 있는 $\gamma\delta$ TCR 단편 또는 이의 변이체를 포함할 수 있는 폴리펩티드 작제물을 포함하는 조성물이 본원에 제공될 수 있다. 본원에 개시된 폴리펩티드는 구조적으로 구속된 HLA 분자에 선택적으로 결합하는데 이용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 폴리펩티드 작제물은 상기 HLA 분자가 표적 세포 상의 적어도 하나의 추가의 HLA 분자와 복합체화될 수 있는 경우, 표적 세포 상의 HLA 분자 또는 이의 일부에 선택적으로 결합할 수 있다. 일부 경우에, 폴리펩티드 작제물은 비복합체화된 HLA 분자에 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, 비복합체화된 HLA 분자는 적어도 하나의 추가의 HLA 분자와 복합체화되지 않은 HLA 분자이다. 폴리펩티드 작제물은 가공된 세포에서 발현되거나 합성될 수 있다.

- [0063] 일부 경우에, 본원에 기재된 HLA 수용체를 포함하는 폴리펩티드 작제물을 발현하는 가공된 세포를 제조하는 방법이 있다. 예를 들어, 방법은 세포를 제공하는 단계; $\gamma\delta$ TCR 쇄 또는 이의 단편 또는 변이체를 코딩하는 핵산 서열을 제공하는 단계, 핵산 서열을 세포에 도입하여 HLA에 대한 특이성을 나타내는 $\gamma\delta$ TCR 수용체, 이의 단편 또는 변이체를 갖는 가공된 세포를 제공하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0064] 일부 구현예에서, 상기 HLA 분자가 표적 세포 상의 적어도 하나의 추가의 HLA 분자에 복합체화되는 경우 표적 세포 상의 HLA 분자 또는 이의 일부에 선택적으로 결합하는 폴리펩티드 작제물이 있다. 일부 경우에, 폴리펩티드 작제물은 적어도 하나의 추가의 HLA 분자에 복합체화되지 않은 HLA 분자(본원에서 특정 구현예에서, 비복합체화된 HLA 분자로서 지정되기도 함)에 결합하지 않는다. 일부 경우에, 폴리펩티드 작제물은 가공된 세포에서 발현되거나 합성될 수 있다.
- [0065] 본원에 개시된 것은 본원에 기재된 폴리펩티드 작제물에 의해 포함된 다양한 형태의 결합 단위일 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 폴리펩티드 작제물에 의해 포함된 결합 단위는, 예를 들어, 표 2, 표 4 및 표 5 중 적어도 하나에 개시된 서열을 포함하는 $\gamma\delta$ TCR일 수 있다. $\gamma\delta$ TCR은 주요 조직적합성 복합체 분자(MHC)에 결합된 펩티드 항원을 인식하는 $\alpha\beta$ TCR과 달리 항원을 온전한 단백질 또는 비펩티드성 화합물의 형태로 직접 인식할 수 있다. 감마-델타 T 세포($\gamma\delta$ T 세포)는 일부 경우에 하나의 γ -쇄 및 하나의 δ -쇄로 구성된 독특한 T-세포 수용체(TCR)를 발현시킬 수 있다. 각각의 T 세포 수용체는 하나의 알파 및 하나의 베타 쇄 또는 하나의 델타 및 하나의 감마 쇄로 이루어진 이량체일 수 있다. 단일 세포에서, T 세포 수용체 유전자좌는 재배열되고, 델타, 감마, 베타 및 알파의 순서로 발현된다. 감마 유전자좌는 V(가변), J(결합) 및 C(불변) 세그먼트를 포함한다.
- [0066] 예를 들어, 일부 경우에 $\gamma\delta$ T 세포 클론은 HLA-DR7, HLA-A2, HLA-A^{*}24를 포함하는 부류 I 또는 부류 II MHC를 인식할 수 있다(참조: Spits et al., 1990, Cytotoxic activity and lymphokine production of T cell receptor (TCR)- $\alpha\beta^+$ and TCR- $\gamma\delta^+$ cytotoxic T lymphocyte (CTL) clones recognizing HLA-A2 and HLA-A2 mutants, *The Journal of Immunology* 144: 4156-4162, and Ciccone et al., 1989, Specificity of human T lymphocytes expressing a γ/δ T cell antigen receptor. *European Journal of Immunology* 19: 1267-1271). 그러나, 전술한 참고 문헌과 직접 대조적으로, 본원에 기재된 $\gamma\delta$ T 세포 조성물은 건강한 대응 세포가 아니라 악성 세포에 의해 발현된 HLA-A^{*}24:02를 인식하고, 인식은 또한 $\alpha\beta$ T 세포의 고전적인 동종- 또는 펩티드-반응성과 상이한 인식 과정 동안 공간적 및 구조적 변화를 시사할 수 있는 세포의 고정에 의해 억제할 수 있다.
- [0067] 본원에 기재된 구현예에서, 폴리펩티드 작제물은 암을 표적화할 수 있는 $\gamma\delta$ TCR을 포함한다. $\gamma\delta$ TCR-가공된 T 세포를 포함하여 가공된 T 세포로 표적화될 수 있는 다양한 암의 예는 간암, 위암, 식도암, 폐암, 유방암, 두경부암, 난소암, 신장암, 방광암, 자궁경부암, 췌장암, 지방육종, 고환 비정상피종성 생식 세포 암, 흑색종, 선종, 부신암, 신경초종, 악성(malignant), 섬유상 조직구종, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 부가적으로, 본원에 개시된 면역반응성 세포, 예를 들어, 본원에 개시된 $\gamma\delta$ TCR-발현 T 세포는 난소 암종, 담관암, 중피종, 유방암, 점막의 편평 세포 암종, 자궁경부 상피내 종양, 자궁 경부 편평 세포 암종, 간내 및 간외 암, 담낭 암종, 침윤성 도관 암종, 명확한 세포 암종, 호산성과립세포종, 유두상 암종, 선암종, 유두상 암종 및 유방의 소엽 및 수질 암종을 표적화하기 위해 사용될 수 있다.
- [0068] 일부 경우에, $\gamma\delta$ TCR은 HLA 처리 및 제시의 필요 없이 HLA-A^{*}24:02와 같은 종양에서 발현된 항원 또는 이의 일부를 표적화할 수 있다. 본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR은 생식선-코딩된 수용체 레퍼토리에 결합할 수 있다. 예를 들어, $\gamma\delta$ TCR은 일부 미생물, 예를 들어, 바이러스에 의해 분비될 수 있거나 종양 세포에서 과잉 생산될 수 있는 응력 유도된 자가 항원, 지질 또는 피로인산염을 인식하고 결합할 수 있다. $\gamma\delta$ TCR은 세포 또는 이의 일부의 표면 발현된 단백질에 추가로 결합할 수 있다. 일부 경우에, $\gamma\delta$ TCR은 또한 DNA 손상 경로로 인해 발현될 수 있는 단백질 또는 이의 일부를 결합할 수 있다. 일부 경우에, 본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR은 또한 암 세포 상에서 발현된 지질 또는 이의 일부를 결합할 수 있다.
- [0069] 일부 경우에, HLA-A^{*}24:02는 암에서 과발현될 수 있고, 정상 조직에서 발현은 감소되거나 없다. 일부 경우에, 암의 특정 항원 및 이의 애피토프는 $\gamma\delta$ TCR 또는 내인성 또는 외인성 $\alpha\beta$ TCR로 표적화될 수 있다. 항원은 광범위한 종류의 종양 항원, 예를 들어, 돌연변이로부터 생성되는 종양으로부터의 것들, 공유된 종양 특이적 항원, 분화 항원 및 종양에서 과발현된 항원으로부터 유래될 수 있다.

- [0070] 일부 경우에, 펩티드는 건강한 비응력 또는 비형질전환 세포와 상이한 HLA-A^{*}24:02와 같은 HLA에서 공간적 및/ 또는 구조적 변화(표적-형태, 짧은: T-형태)와 함께 임의의 자기-펩티드일 수 있다. 일부 경우에, 암 세포는 K-형태로 HLA-A 단백질을 비정상적으로 발현할 수 있다. 일부 경우에, HLA-A의 복합체화는 종양 세포 표면 상의 HLA 분자의 클러스터링(clustering)을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 복합체는 K-형태를 포함할 수 있다. K-형태는 비종양성 비교 가능한 세포와 같은 비교 가능한 정상 세포와 비교할 때 종양 세포 상의 HLA 분자의 차별적 특정 분포 또는 차별적 클러스터링 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [0071] 일부 경우에, 목적하는 항원과 면역반응성일 수 있는 항원 결합 단위를 동정하는 방법이 본원에 제공될 수 있다. 이러한 방법은 하기 단계를 포함할 수 있다: (a) 항원 결합 단위의 유전적으로 다양한 라이브러리를 제조하는 단계로서, 라이브러리가 하나 이상의 대상체 항원 결합 단위를 포함할 수 있는, 단계; (b) 항원 결합 단위의 라이브러리를 목적하는 항원과 접촉하는 단계; (c) 항원 결합 단위와 항원 사이의 특정 결합을 검출함으로써 목적하는 항원과 면역반응성일 수 있는 항원 결합 단위를 동정하는 단계.
- [0072] 항원의 조직 발현 또는 T-형태(모두가 표적 또는 "표적"일 수 있다)는 면역 조직 화학(IHC) 분석 및/또는 유동 세포 측정 분석에 의해 측정될 수 있다. 조직 발현은 또한 정량적 PCT (qPCR)에 의해 카피 수로 측정될 수 있다. 일부 경우에, 표적 항원은 암의 세포 표면에서 발현될 수 있다. γ 8 TCR은 비-MHC 제한 방식으로 세포 표면 항원을 표적화할 수 있다. 과발현은 IHC, qPCR 또는 유동 세포 측정법에 의해 측정된 정상 조직에서의 발현 보다 약 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90 배 또는 최대 100배일 수 있다.
- [0073] 목적하는 항원 또는 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 단위의 능력은 당해 기술 분야에서 익히 확립된 다양한 절차에 의해 시험될 수 있다. 문헌(참조: Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York; Gherardi *et al.* (1990) *J. Immunol. Meth.* 126:61-68)을 참조한다. 전형적으로, 목적하는 결합 특이성을 나타내는 항원 결합 단위는 면역검정에 의해, 예를 들어, 표지된 항원 결합 단위를 고체 지지체 또는 기질 상에 고정된 항원과 반응시킴으로써 직접 검출될 수 있다. 일반적으로, 항원이 부착될 수 있는 기질은 면역검정 동안 낮은 수준의 비특이적 결합을 나타내는 물질로 제조될 수 있다. 고체 지지체의 예는 플라스틱 중합체, 유리, 셀룰로스, 니트로셀룰로스, 반도전성 물질 및 금속 중 하나 이상의 물질로부터 제조될 수 있다. 일부 예에서, 기질은 페트리 접시, 크로마토그래피 비드, 자기 비드 등일 수 있다.
- [0074] 이러한 고상 검정에서, 미반응된 항원 결합 단위는 세척에 의해 제거될 수 있다. 그러나, 액상 검정에서, 미반응된 항원 결합 단위는 여과 또는 크로마토그래피와 같은 일부 다른 분리 기술에 의해 제거될 수 있다. 항원을 표지된 항원 결합 단위에 결합시킨 후, 결합된 표지의 양을 결정할 수 있다. 이 기술의 변형은 항원이 원래의 결합 분자로 포화 상태로 결합될 수 있는 경쟁 검정일 수 있다. 대상체 항원 결합 단위의 집단이 복합체에 도입될 수 있는 경우, 보다 높은 결합 친화도를 나타내는 것들만이 경쟁할 수 있고, 따라서 항원에 결합된 채로 잔류할 수 있다.
- [0075] 대안적으로, 소정의 항원 또는 소정의 표적에 대한 특이적 결합은 목적하는 항원을 분류될 세포에 제시한 다음, 표적 세포를 검출 가능한 제제에 커플링될 수 있는 항원 결합 단위로 표지화한 다음, 세포 분류기로 비표지된 것으로부터 표지된 세포를 분리하는 단계를 포함하는 세포 분류에 의해 평가할 수 있다. 정교한 세포 분리 방법은 형광 활성화 세포 분류(FACS)일 수 있다.
- [0076] 용출된 항원 또는 표적 결합 단위의 후속적인 분석은 경쇄 및 중쇄의 아미노산 서열을 묘사하기 위한 단백질 서열분석을 포함할 수 있다. 추론된 아미노산 서열에 기초하여, 이어서 항체 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA는 PCR, 라이브러리 스크리닝, 존재하는 핵산 데이터베이스에서의 상동성 검색, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 재조합 클로닝 방법에 의해 수득될 수 있다. 일반적으로 사용되는 데이터베이스는 GenBank, EMBL, DDBJ, PDB, SWISS-PROT, EST, STS, GSS 및 HTGS를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0077] 유전적 코드의 축퇴성 때문에, 폴리펩티드 작제물 코딩 서열의 뉴클레오타이드뿐만 아니라 본원에 개시된 폴리뉴클레오타이드 및 벡터의 작제에 적합한 서열이 상당히 변화될 수 있다. 서열 변이체는 변형된 DNA 또는 아미노산 서열, 하나 이상의 치환, 결실 또는 부가를 가질 수 있으며, 이의 순 효과는 목적하는 결합 활성을 유지할 수 있다. 예를 들어, 다양한 치환은 코딩된 아미노산을 변경하지 않거나 보존적 변화를 초래하는 코딩 영역에서 이루어질 수 있다. 이러한 치환이 본원에 포함될 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 다음 그룹 내의 치환을 포함할 수 있다: 글리신, 알라닌; 발린, 이소류신, 류신; 아스파르트산, 글루탐산; 아스파라긴, 글루타민;

세린, 트레오닌; 리신, 아르기닌; 및 페닐알라닌, 티로신. 보존적 치환은 생산될 폴리펩티드에 함유된 하나 이상의 아미노산 잔기를 효과적으로 변화시키지 않을 수 있지만, 치환은 생산되는 생성 항원 결합 단위의 항원-결합 활성을 방해하지 않을 수 있다. 코딩된 아미노산 잔기를 변경하지 않을 수 있는 뉴클레오타이드 치환은 상이한 시스템에서의 유전자 발현을 최적화하는데 유용할 수 있다. 적합한 치환은 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들어, 발현 시스템에서 바람직한 코돈 사용을 반영하기 위해 수행된다. 일부 경우에, 결합 단위에 대한 변형은 표적의 결합 활성을 변경하기 위해 수행될 수 있다.

[0078] 일부 경우에, 폴리펩티드 작제물 중 목적하는 결합 단위는 알파 베타 TCR ($\alpha\beta$ -TCR)일 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 폴리펩티드 작제물에 의해 포함된 T 세포 수용체 (TCR)는 T 세포의 표면에서 쌍을 이루어 이종이량체성 수용체를 형성하는 다중 쇄 ($\alpha\beta$ 또는 $\gamma\delta$)로 구성된다.

[0079] $\alpha\beta$ TCR은 신체의 대부분의 T 세포 상에서 발현될 수 있고, 특정 MHC-제한 항원의 인식에 관여하는 것으로 공지될 수 있다. 각 α 및 β 쇄는 단백질을 세포막에 고정시키고 CD3 신호전달 장치의 불변 하위단위와 결합하는 불변 도메인 (C); 및 상보성 결정 영역(CDR)으로 지칭되는 6개의 루프를 통해 항원 인식을 부여하는 가변 도메인 (V)의 두 도메인으로 구성된다. V 도메인 각각은 3개의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및 초가변 영역으로서의 CDR3을 포함한다. 이들 CDR은 주요 조직 적합성 복합체(pepMHC)(예: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRA 또는 HLA-DRB1 복합체)에 의해 코딩되는 단백질에 결합된 항원 펩티드 사이에 형성된 복합체와 상호작용한다. 일부 경우에, 불변 도메인은 불변 도메인을 가변 도메인에 연결시키는 결합 영역을 추가로 포함한다. 일부 경우에, 베타 쇄는 결합 영역의 부분을 구성하는 짧은 다양성 영역을 추가로 포함하다.

[0080] 일부 경우에, $\gamma\delta$ T 세포는 $\alpha\beta$ T 세포의 것들과 상이할 수 있는 리간드에 결합할 수 있다. 예를 들어, $\gamma\delta$ T 세포 인식은 일부 경우에 항원 처리를 이용하지 않을 수 있으며, 일부 경우에서 $\gamma\delta$ T 세포는 단백질을 직접 인식할 수 있다(참조: Chien et al., 1996, Recognition by γ/δ T cells, *Annual Review of Immunology* 14: 511-532). $\alpha\beta$ TCR과 대조적으로, $\gamma\delta$ TCR은 하나의 γ 쇄와 하나의 δ 쇄로 구성된다. $\alpha\beta$ T 세포보다 세포 내에서 훨씬 덜 풍부하지만, $\gamma\delta$ T 세포는 강력한 항종양 이펙터 기능과 광범위하게 발현되는 종양-관련 분자의 인식을 결합시키고, 따라서 암 면역요법에서의 임상 적용을 위한 강력한 후보이다. 대다수의 $\gamma\delta$ T 세포는 MHC 독립 방식으로 활성화되며, MHC 제한 $\alpha\beta$ T 세포와 대조적인 항원 처리를 필요로 하지 않는다. 대신에, $\gamma\delta$ T 세포는 항원 제시 세포와의 세포-세포 접촉에 의존하고 온전한 단백질 또는 비펩티드성 화합물의 형태로 항원을 직접 인식한다. 표적 세포 상의 TCR 매개된 항원 인식에 의한 $\gamma\delta$ T 세포의 활성화는 표적 세포(예: 종양 세포)의 세포용해 뿐만 아니라 사이토카인 및 케모카인의 생성을 유도할 수 있다.

[0081] 일부 경우에, HLA-A^{*}02 및 HLA-A^{*}24의 차이는 펩티드 결합 틈, $\alpha 1$ 및 $\alpha 2$ 나선, 또는 이들의 조합에 존재할 수 있다. 일부 경우에, 변경될 수 있는 잔기는 HLA-A^{*}02 구조 중 W107, A185, S207 또는 이들의 조합일 수 있다. 다른 경우에, HLA-A^{*}24 단백질은 이러한 위치에서 각각 G, P 및 G의 치환을 가질 수 있다. 다형성은 HLA-A^{*}24 단백질 전반에 걸쳐 존재할 수 있다. 예를 들어, 다형성은 C-말단, N-말단 또는 이들의 조합 상에 있을 수 있다.

[0082] 일부 경우에, 다형성은 HLA-A 단백질로 플롯팅할 수 있다. 예를 들어, HLA-A^{*}02는 알파3 도메인 상에 다형성을 가질 수 있다. 일부 경우에, 다형성은 결합에 영향을 미칠 수 있다. 일부 경우에, HLA-A^{*}24와 같은 HLA-A 단백질 상의 다형성은 CD4 대 CD8 결합 부위에서의 결합에서 차이를 초래할 수 있다.

[0083] 인간 말초 혈액의 주요 $\gamma\delta$ T 세포 서브세트인 V γ 9V δ 2 T 세포는 V γ 9 및 V δ 2 쇄로 구성되는 $\gamma\delta$ TCR를 발현시킬 수 있고, 이소펜테닐 피로포스페이트(IPP) 또는 미생물 2-C-메틸-D-에리트리톨 4-포스페이트(MEP) 경로와 같은 포유동물 메발로네이트 경로의 중간체에 의해 특이적으로 활성화된다. 세포내 인산화항원(pAg) 수준은 메발로네이트 경로의 조절 장애로 인해 또는 미생물 감염시 종양 세포에 축적되어 V γ 9V δ 2 세포에 의한 형질전환된 또는 감염된 세포의 표적화를 가능하게 한다. 유사하게, 세포내 pAg 수준은 세포를 메발로네이트 경로 억제제, 예를 들어, 아미노비스포스포네이트(ABP)로 처리함으로써 억제학적으로 증가되어 세포를 V γ 9V δ 2 T 세포에 의한 인식에 대해 감작시킬 수 있다. 일부 경우에, V γ 5V δ 1 TCR은 본원에 제공된 조성물에 이용될 수 있다.

[0084] 임의의 V γ V δ TCR, 바람직하게는 V γ 5V δ 1 TCR 또는 다른 V δ ^{2^{neg} V γ δ TCR이 단리될 수 있으며, T 세포, 바람직하게는 $\alpha\beta$ T 세포에 도입될 수 있다. 일부 경우에, $\alpha\beta$ T 세포의 내인성 TCR이 존재한다. 다른 경우에, 내인}

성 $\alpha\beta$ TCR의 $V\gamma 5V\delta 1$ TCR 또는 다른 $V\delta 2^{\text{neg}}$ $\gamma\delta$ TCR의 도입 전, 도입과 동시에 또는 도입 후에 계놈적으로 파괴된다.

[0085] 성인 말초 혈액에서, $\gamma\delta$ T 세포 서브세트는 $V\delta 2$ 및 $V\gamma 9$ 유전자 세그먼트를 포함하는 TCR을 발현할 수 있고, $V\delta 2^{\text{pos}}$ $\gamma\delta$ T 세포로서 지칭될 수 있다. 대조적으로, 주로 $V\delta 1$ 또는 $V\delta 3$ 쇄로 구성된 TCR을 발현하는 상피 조직 내에 존재하는 $\gamma\delta$ T 세포는 다양한 $V\gamma$ 쇄와 쌍을 이루고, 이러한 $\gamma\delta$ -T 세포의 비율은 $V\delta 2^{\text{neg}}$ $\gamma\delta$ -T 세포로서 지칭될 수 있는 CD8 $\alpha\alpha$ 또는 CD8 $\alpha\beta$ 를 발현한다. CD8 $\alpha\alpha$ 또는 CD8 $\alpha\beta$ 는 백혈병 반응성 $V\delta 1$ TCR에 대한 공자극 역할을 할 수 있음이 입증되었다(참조: Schepers et al., 2013, $\gamma\delta$ T cells elicited by CMV reactivation after allo-SCT cross-recognize CMV and leukemia, *Leukemia* 27: 1328-1338). 일부 경우에, $V\delta 2^{\text{neg}}$ $\gamma\delta$ T 세포는 CMV 감염과 백혈병과 경쟁하는 도구로 사용될 수 있다. 다른 경우에, CD8 $\alpha\alpha$, CD8 $\alpha\beta$ 또는 다른 분자는 암 세포에 의해 발현되는 HLA-A^{*}24에 반응성인 $\gamma\delta$ T 세포에 대해 공자극 역할을 할 수 있다.

[0086] 일부 경우에, 공수용체(co-receptor)는 본원에 기재된 폴리펩티드 작제물의 HLA 상호작용에 관여할 수 있다. 예를 들어, 공수용체는 HLA의 맥락에서 또는 HLA와 무관하게 TCR-펩티드 결합에 모집되거나 연관될 수 있다. 다양한 공수용체가 포함될 수 있다. 예를 들어, CD8, CD4, CD28, CCR 및 CXCR4 중 적어도 하나가 관련될 수 있다. CD 수용체는 TCR-HLA 상호작용을 위한 공수용체일 수 있다. 예를 들어, CD4는 HLA-부류 II에 결합할 수 있을 때 TCR에 대한 공수용체로서 기능한다. CD8은 HLA-부류 I에 결합할 수 있을 때 TCR에 대한 공수용체로서 기능한다. 특히 CD4 수용체는 "볼-온-스틱(ball-on-stick)" 모델에 따라 HLA 부류 II와 상호작용할 수 있고, 여기서 Phe-43 볼은 보존된 소수성 $\alpha 2$ 및 $\beta 2$ 도메인 잔기에 적합하다. 부류 II와의 결합 동안, CD4는 독립적인 구조를 유지하고 TCR 수용체와 임의의 결합을 형성하지 않을 수 있다. 일부 경우에, 공수용체는 CD8 알파와 같은 CD8일 수 있다.

[0087] 일부 경우에, 가용성 결합 단위가 생성될 수 있고, 본원에 기재된 폴리펩티드 작제물의 부분으로서 포함될 수 있다. TCR 리간드 상호작용의 친화성은 항체와 비교하여 상대적으로 낮을 수 있다. 이러한 차이의 원인 중 하나는 결합능일 수 있다. 예를 들어, 항체는 하나의 분자 상에 2개의 리간드 결합 부위를 가져 강화된 결합을 유도할 수 있다. 항체는 일부 경우에 1 내지 10개의 리간드 결합 부위를 가질 수 있다. 예를 들어, 몇 가지 TCR-항체 키메라가 목적하는 키메라에 도달하기 전에 생성되어 시험될 수 있다. 예를 들어, $\gamma\delta$ -가변 도메인은 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 대체할 수 있다. 강화된 결합 이외에, 항체의 Fc 도메인은 Fc γ -수용체 양성 면역 세포 및/또는 상보적 시스템을 통해 세포독성을 매개할 수 있다. 일부 경우에, TCR-항체 키메라는 HEK293 세포를 사용하여 생성될 수 있고, 후속적으로 단백질 A 친화성 크로마토그래피에 이어, 크기 배제 크로마토그래피를 사용하여 정제될 수 있다. 키메라의 적절한 풀딩은 γ 및 δ 가변 도메인을 표적화할 수 있는 구조 특이적 항체를 사용하여 조사될 수 있다. 키메라는 HLA-A^{*}24:02 종양 세포에 대한 기능적 효능을 결정하기 위해 항체 의존 세포 매개된 세포독성(ADCC) 및 보체 의존성 세포독성(CDC) 검정에 사용될 수 있다. 시험판내 검정을 수행한 후에, TCR-항체 키메라의 기능적 효능을 시험판내 및/또는 생체내에서 시험할 수 있다.

[0088] 일부 경우에, 폴리펩티드 작제물의 가용성 형태는 복합체화 HLA-A^{*}24 또는 이의 일부를 인식할 수 있다. 폴리펩티드 작제물은 TCR, 항체, scFv, BCR 또는 이들의 임의의 조합과 같은 결합 본체에 대한 다양한 형태를 포함할 수 있다. 일부 경우에, TCR의 적어도 일부, 예를 들어, $V\gamma 9V\delta 2$ 또는 $V\gamma 5V\delta 1$ 이 생성되어 약제학적 조성물에 이용될 수 있다. $V\gamma 9V\delta 2$ 또는 $V\gamma 5V\delta 1$ 의 가용성 형태가 인식되어 복합체화 HLA-A에 결합할 수 있다. 일부 경우에, $V\gamma 9V\delta 2$ 또는 $V\gamma 5V\delta 1$ 의 가용성 형태가 인식되어 종양 세포 상의 복합체화 HLA-A^{*}24에 결합할 수 있다. 일부 경우에, $V\gamma 9V\delta 2$ 또는 $V\gamma 5V\delta 1$ 의 가용성 형태가 인식되어 복합체화 HLA-A^{*}24:02에 결합할 수 있다. 폴리펩티드의 가용성 형태는 또한 비교 가능한 건강한 세포 상의 정상적으로 발현된 HLA-A^{*}24와 비교하여 비정상적 구조, 비정상적 운동성, 비정상적 유연성 또는 비정상적 구획화 중 적어도 하나를 포함할 수 있는 HLA-A^{*}24의 비정상적 발현을 인식하고 결합할 수 있다. 일부 경우에, 복합체화는 HLA 분자의 클러스터링을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 복합체는 K-형태를 포함한다. K-형태는 비교 가능한 정상 세포와 비교할 때 상기 HLA 분자의 차별적 특정 분포 또는 차별적 클러스터링 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 본원에 개시된 조성물을 표적화하여 K-형태로 HLA-A^{*}24:02를 결합할 수 있다.

[0089] 인간 백혈구 항원(HLA)

[0090]

HLA-A는 HLA 부류 I 중체 패럴로그(parologue)에 속한다. 이 부류 I 분자는 중체 및 경체(베타-2 마이크로글로불린)를 포함하는 이종이량체일 수 있다. 중체는 막에 고정될 수 있다. 부류 I 분자는 소포체 내강(endoplasmic reticulum lumen)으로부터 유래된 펩티드를 제시함으로써 면역계에서 역할을 할 수 있다. 그들은 거의 모든 세포에서 발현될 수 있다. 중체는 약 45 kDa일 수 있고, 이의 유전자는 8개의 엑손을 함유할 수 있다. 엑손 1은 리더 펩티드를 코딩할 수 있고, 엑손 2 및 3은 둘 다 단백질에 결합할 수 있는 알파1 및 알파2 도메인을 코딩할 수 있고, 엑손 4는 알파3 도메인을 코딩할 수 있고, 엑손 5는 막관통 영역을 코딩할 수 있으며, 엑손 6 및 7은 세포질 꼬리를 코딩할 수 있다. 엑손 2와 엑손 3 내의 다형성은 각 부류 하나의 분자의 펩티드 결합 특이성의 원인이 될 수 있다. 수백 개의 HLA-A 대립 유전자가 기재되어 있다. 예를 들어, 세포에 도입될 수 있는 소정의 특이성을 갖는 $\gamma\delta$ TCR 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함하는 폴리펩티드 자체물이 본원에 제공된다. 특정 경우에, $\gamma\delta$ TCR은 표 1의 HLA-A 또는 이의 잔기 및/또는 이의 다형성 중 하나 이상에 특이적일 수 있다. 바람직하게는, $\gamma\delta$ TCR은 서열번호 1의 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 동일성에 특이적이고 결합할 수 있다.

[0091]

[표 1]

[0092]

HLA-A

서열 번호	약어	명칭	NCBI 번호 : GRCh38.p 7	계놈 서열
1	HLA-A	주요 조직적합성 복합체, 부류 I, A	3105	GAGAAGCCAATCAGTGTGTCGCGGGTCGCTGTTCTA AAGTCGCGACCGCACCCACCGGGACTCAGATTCTCCC CAGACGCGAGGATGGCGTCAATGGCGCCCCGAACC CTCCTCTGCTACTCTCGGGGGCCCTGGCCCTGACC CAGACCTGGGGGGTGAAGTGCGGGGTCGGGAGGAA ACCGCCTCTGGGGGAGAAGCAAGGGGCCCTCTGG CGGGGGGGCAGGACGGGGGAGCCCGCGGGAGGA GGGTGGCGAGGTCTCAGCCACTGCTCGCCCCCAGG CTCCCACCTCATGAGGTATTCACATCCGTGTC CCGGCCCGGCCGGGGAGGCCCGCTTCATGCCGT GGGCTACGTGGACCGCACGCAAGTTCTGGCGTTCGA CAGCGACGCCGGAGCCAGAAGATGGAGCGCGGGC GCCGTGGATAGAGCAGGAGGGCCGGAGTATTGGGA CCAGGAGACACGGAATATGAAGGCCACTCACAGAC TGACCGAGCGAACCTGGGACCCCTGCGCGGCTACTA CAACCAAGAGCGAGGAGCGTGAGTGACCCCGCCGG GGCGCAGGTACGACCCCTCATCCCCCACGGACCGG CCAGGTGCCAACAGTCTCCGGTCCGAGATCCACC CCGAAGCCGGGAGCTCGAGAACCTTGTCGGGGGA GAGGCCAGGGCCCTTACCGGTTCTATTTCAGT TTAGGCCAAAATCCCCCGGGGTTGGTCGGGGCGG GCGGGGCTCGGGGACTGGGCTGACCGCGGGGTCGG GGCCAGGTCTCACACCATCCAGATAATGTATGGCT CCGACGTGGCCCGAGGGCCCTTCCTCCGGGT ACCGGCAGGACCCCTACGACGGCAAGGATTACATCG CCCTGAACGAGGACCTGCGCTTGGACCGCGGG ACATGGCAGCTCAGATCACCAAGCCCAAGTGGGAGG CGGTCCATGCGCCGGAGCAGCGGAGAGTCTACCTGG AGGGCCGGTGCCTGGACGGGCTCCGAGATACTGG AGAACGGGAAGGAGACGCTGCAGCGCACGGGTACCA GGGGCCACGGGGCGCCTCCCTGATCGCCTATAAGATC TCCCGGGCTGGCTCCACAAGGAGGGAGACAATT GGGACCAACACTAGAATATCACCCCTCTGGTCCAGATCCTG

[0093]

			TACCAAGAGAGTGACTCTGAGGTTCCGCCCTGCTCTC TGACACAATTAAGGGATAAAATCTCTGAAGGAGTGA CGGGAAAGACGATCCCTCGAATACTGATGAGTGGTC CCTTGACACCGGCAGCAGCCTTGGGCCGTGACTT TCCCTCTCAGGCCCTGTTCTGCTTCACACTCAAT GTGTGTGGGGTCTGAGTCAGCACCTCTGAGTC TCAGCCTCACTCAGGTAGGACCAAGTCGCTGT TCCCTCTCAGGAAATAGAAGATTATCCCAGGTGCC TGTGTCCAGGCAGGTCTGGTGTCTGGTTCTGCTCTT CCCCATCCGGGTCTGCCATTCTCAAGATGGC CACATGCGTGTGGAGTGTCCCAGACAGATGC AAAATGCCTGAATTCTGACTCTCCCGTCAGACC CCCCAAGACACATATGACCCACCACCCATCTG ACCATGAGGCCACCTGAGGTGCTGGGCCCTGGC TCTACCTCGGGAGATCACACTGACCTGGCAGCGGG ATGGGGAGGACAGACCCAGGACACGGAGCTCGTGG AGACCAAGGCTGCAGGGATGGAACCTCCAGAAGT GGGCGGCTGTGGTGTGCCTCTGGAGAGGAGCAGA GATACACCTGCCATGTGCAGCATGAGGGTCTGCCA AGCCCTCACCTGAGATGGGTAAGGAGGGAGATG GGGGTGTATGTCCTTAGGAAAGCAGGAGCAGCCTCT CTGGAGACCTTACGGGTCAAGGGCCTCACCTT CCCCTTTCCCAGAGCTGCTTCCCAGCCACCA TCCCCATCGTGGCATTCGCTGGCTGCTGCC TTGGAGCTGTGATCACTGGAGCTGTGGTCGCTGCC TGATGTGGAGGAGGAAGAGCTCAGGTGGAGAAGGG TGAAGGGTGGGTCTGAGATTCTGTCTACTGAG GGTTCCAAGCCCCAGCTAGAAATGTGCCCTGTCTCA TTACTGGGAAGCACCTTCCACAAATCATGGCCGACC CAGCTGGGCCCTGTGTGCCAGCACTTACTCTTG TAAAGCACCTGTTAAATGAAGGACAGATTATCAC CTTGATTACGGCGGTGATGGGACCTGATCCCAGCAG TCACAAGTCACAGGGAAAGTCCAGGACAGACC TCAGGAGGGCTATTGGTCCAGGACCCACACCTGCTT TCTTCATGTTCCGATCCGCCCTGGGTCTGCAGT CACACATTCTGGAAACTCTCTGGGGTCCAAGACT AGGAGGTTCTCTAGGACCTTAAGGCCCTGGCTC TTCTGGTATCTCACAGGACATTCTTCTCCACAGAT AGAAAAGGAGGGAGTTACACTCAGGCTGCAAGTAAG
--	--	--	---

[0094]

			TATGAAGGAGGCTGATGCCCTGAGGTCTTGGGATAT TGTGTTGGGAGCCATGGGGAGCTCACCCACCC ACAATTCTCCCTAGGCCACATCTCTGTGGGATCT GACCAGGTTCTGTTTGTCTACCCAGGCACTGA CAGTGCCCAGGGCTCTGATGTGTCTCACAGCTTG TAAAGGTGAGAGCTGGAGGGCTGTATGTGTGG GTGTTGGGTGGAACAGTGGACACAGCTGTGTCTATGG GGTTTCTTGCCTGGATGTATTGAGCATGCGATGG CCTGTTAAGGTGTGACCCCTACTGTGATGGATAT GAATTGTTCATGAATATTTTCTATAGTGTGAG ACAGCTGCCCTTGTGTGGACTGAGAGGCAAGAGTTG TCCCTGCCCTCCCTTGTGACTTGAAGAACCTGA CTTGTTCTGCAAAGGCACCTGCATGTGTCTGT TCGTGTAGGCATAATGTGAGGAGGTGGGAGAGCAC CCCACCCCCATGCCACCATGACCCCTTCCACCC TGACCTGTGCTCCCTCTCCAAATCATCTTCCGTTC CAGAGAGGTGGGCTGAGGTGTCTCCATCTGTCT CAACTTCATGGTGCAGTGAGCTGTAACCTCTCCTT CCCTATTAAATTAGAACCTGAGTATAAATTACTT TCTCAAATTCTGCCATGAGAGGTTGATGAGTTAAT TAAAGGAGAAGATTCTAAATTGAGAGACAAAT TAATGGAACGCATGAGAACCTCCAGAGTCCA
--	--	--	---

[0095]

[0096] $\text{HLA-A}^*24:02$ 에 결합할 수 있는 $\gamma\delta$ TCR 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함하는 폴리펩티드 작제물이 본원에 제공된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR 또는 이의 단편 또는 변이체는 가공된 $\alpha\beta$ T 세포에서 발현될 수 있다. 일부 경우에, HLA-제한된 $\gamma\delta$ TCR 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함하는 폴리펩티드 작제물은 건강한 조직이 아니라 암 상에서 발현된 HLA에만 결합할 수 있다. HLA-A를 발현할 수 있는 건강한 또는 정상 조직은 부신, 맹장, 골수, 뇌, 결장, 십이지장, 자궁내막, 식도, 지방, 담낭, 심장, 신장, 간, 폐, 림프절, 난소, 췌장, 태반, 전립선, 타액선, 피부, 소장, 비장, 위, 고환, 갑상선, 방광 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 일부 경우에, HLA-A 단백질은 건강한 조직에서의 발현에 비해 암에서 차별적으로 발현될 수 있다. 일부 경우에, 암에 대한 HLA-A 발현은 HLA-A의 비정상적인 발현일 수 있다. 비정상적인 발현은 비교 가능한 세포에서 발현된 HLA와 비교하여 이동성, 유연성, 폴딩 및/또는 구획화 측면에서의 수차를 포함할 수 있다. 예를 들어, 암 세포는 비암성 비교 가능한 세포와 비교하여 HLA-A의 비정상적 발현을 가질 수 있다. 비정상적 발현은 TCR의 결합에 영향을 미칠 수 있는 암 세포 표면에서 HLA-A의 이동성의 차이를 포함할 수 있다. 유사하게, 비정상적인 발현은 암 세포에서 HLA-A와 같은 HLA 단백질의 유연성에 영향을 미칠 수 있다. 표적 세포에서 HLA-A의 비정상적인 발현은 비교 가능한 세포에 존재하지 않을 수 있는 독특한 결합 부위 또는 독특한 결합 형태를 생성할 수 있다. 본원에 개시된 조성물은 감소된 오프-표적 결합을 갖는 중양 표적화 요법을 제공하기 위해 비정상적인 HLA-A 발현을 이용하도록 가공된 폴리펩티드 작제물, 또는 이러한 폴리펩티드 작제물을 발현하는 가공된 세포를 포함할 수 있다.

[0097] 일부 경우에, 본원에 개시된 폴리펩티드 작제물은 HLA-A 및/또는 건강한 조직에서가 아니라 종양에서 발현된 이의 다형성 중 하나 이상에 특이적일 수 있는 $\gamma\delta$ TCR 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 본원에 개시된 폴리펩티드 작제물은 $\text{HLA-A}^*24:02$ 및 건강한 조직에서가 아니라 종양에서 발현된 임의의 이의 대립 유전자에 특이적일 수 있는 $\gamma\delta$ TCR 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 본원에 기재된 폴리펩티드 작제물은 건강한 조직에서가 아니라 종양에서 발현된 하나 이상의 HLA-A 형태에 특이적일 수 있다. 일부 경우에, 폴리펩티드 작제물은 악성 형질 전환 세포를 인식하고 결합할 수 있다. 일부 경우에, 악성 형질 전환 세포는 $\text{HLA-A}^*24:02$ 양성일 수 있다. 일부 경우에, $\gamma\delta$ TCR은 HLA-A^*24 단백질의 CD8 결합 부위에 결합한다. 일부 경우에, 결합될 수 있는 잔기는 W107, A185, S207 및 이의 임의의 조합일 수 있다. 일부 경우에, 결합될 수 있는 잔기는 G, P 및 G, 및 이들의 임의의 조합일 수 있다. 일부 경우에, HLA-A^*24 단백질의 C-말단 잔기가 결합될 수 있다. 다른 경우에, HLA-A^*24 단백질의 N-말단 잔기가 결합될 수 있다. 일부 경우에, $\gamma\delta$ TCR은 HLA-A^*24 단백질의 웨პ티드 결합 틈에 결합할 수 있다. 일부 경우에, $\gamma\delta$ TCR은 웨პ티드 결합 틈의 "A" 포켓에 결합할 수 있다.

[0098] 본원에 기재된 폴리펩티드 작제물은 표 2, 표 4, 표 5 및 표 6 중 임의의 하나에 개시된 서열 또는 이의 일부를 포함하거나 이로 이루어지거나 이로부터 유도된 적어도 하나의 수용체 쇄를 포함할 수 있다. 적어도 하나의 CDR을 포함하는 항원 결합 단위, 예를 들어, $\gamma\delta$ TCR 또는 이의 일부가 본원에 개시될 수 있다. 일부 측면에서, 항원 결합 단위는 경쇄 CDR을 포함할 수 있다. 경쇄 CDR은 항원 결합 단위의 경쇄의 상보성 결정 영역일 수 있다. 경쇄 CDR은 아미노산 잔기의 연속 서열, 또는 프레임워크 영역과 같은 비-상보성 결정 영역에 의해 분리되고, 선택적으로 인접되는 아미노산 잔기의 2개 이상의 연속 서열을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 경쇄 CDR은 경쇄 CDR-1, CDR-2 등으로 지칭될 수 있는 2개 이상의 경쇄 CDR을 포함한다. 일부 측면에서, 항원 결합 단위는 중쇄 CDR을 포함할 수 있다. 중쇄 CDR은 항원 결합 단위의 중쇄의 상보성 결정 영역일 수 있다. 중쇄 CDR은 아미노산 잔기의 연속 서열, 또는 프레임워크 영역과 같은 비-상보성 결정 영역에 의해 분리되고, 선택적으로 인접되는 아미노산 잔기의 2개 이상의 연속 서열을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 중쇄 CDR은 중쇄 CDR-1, CDR-2 등으로 지칭될 수 있는 2개 이상의 중쇄 CDR을 포함한다. 일부 경우에, CDR3 서열이 이용될 수 있다. 본원에 개시된 것은 또한 CDR 서열, 예를 들어, 표적에 결합할 수 있는 CDR3 서열을 생성하는 방법일 수 있다. 예를 들어, FE11-유사 CDR3 서열이 생성될 수 있다. FE11 또는 FE11-유사 CDR3 서열은 HLA-A^*24 에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 결합 부분일 수 있다. FE11-유사 CDR3 서열은 FE11 폴리펩티드 또는 코딩 핵산 분자와 적어도 상동성의 일부를 공유하는 항체 또는 이의 결합 부분일 수 있다. 일부 경우에, FE11-유사 CDR3 서열은 형태, 결합, 아미노산 서열의 차이, 또는 서열 일부의 차이를 가질 수 있다. 기준 FE11의 활성은 상기 FE11 또는 FE11-유사 CDR3 서열에서 적어도 어느 정도까지 유지된다. 기준 FE11의 활성은 HLA-A^*24 에 대한 결합일 수 있다. 이러한 결합은 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 평가할 수 있다. 이러한 맥락에서, "적어도

어느 정도"는 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 100% 또는 그 이상을 의미할 수 있다. FE11 또는 FE11-유사 CDR3 서열의 다른 활성은 항종양 또는 항암 또는 항감염성 활성 또는 반응일 수 있다.

[0099]

항종양 반응은 본원에서 동정된 감마 및/또는 엘타 서열을 발현하는 T 세포를 종양 세포(즉, 소위 가공된 T 세포)와 접촉시켜 평가할 수 있다. 사용된 상기 T 세포는 또한 δT 세포 수용체 쇄의 생물학적 관련성을 평가하기 위해 γT 세포 수용체 쇄를 발현시켜야 한다는 것이 당업자에게 명백하다. 즉, γδ TCR은 바람직하게는 상기 T 세포에서 발현되고, δTCR은 본원에서 동정된 것이다. 대안적으로, γδ TCR은 바람직하게는 상기 T 세포에서 발현되고, γTCR은 본원에서 동정된 것이다. 바람직한 구현예에서, δT-세포 (또는 γT-세포) 수용체 쇄 또는 이의 부분을 코딩하는 핵산 분자는 발현 벡터 또는 T 세포 중 레트로바이러스 또는 렌티바이러스 벡터에 제공된다. T 세포는 δT- 및/또는 γT-세포 수용체 쇄를 코딩하는 핵산의 전달 전 또는 후에 확장될 수 있다. 바람직하게는, 확장은 전달될 필요가 있는 핵산의 양이 가능한 한 적도록 전달 후이다. 상기 T 세포의 이러한 확장은 IL-2의 존재하에 항-CD3/CD28 Dynabead로의 자극에 의해 수행될 수 있다. 가공된 γδ T-세포 수용체를 포함하는 확장된 세포는, 예를 들어, 선택가능한 마커를 통해 선택될 수 있고, 예를 들어, 실시예에 기재된 MACS 분리 시스템을 사용하여 CD4 항원 및 CD8 항원의 존재에 대해 추가로 선택될 수 있다. 가공된 T-세포는 후속적으로 본원에 참조로 인용된 문헌(참조: Riddel and Greenberg, 1990 J Immunol Methods. 128(2): 189-201)에 기재된 REP 프로토콜을 사용하여 또는 이와 유사한 추가의 확장 방법을 사용하여 추가로 확장될 수 있다. 간략하게, 확장 방법은 TCR, CD3 및 CD28 및/또는 피더 세포 및/또는 자극성 사이토카인과 같은 T 세포 활성화 분자에 대해 지시된 항체를 사용하는 단계를 포함한다.

[0100]

δT-세포 (또는 γT-세포) 수용체 쇄를 발현하는 상기 T-세포의 항종양 반응은 당업자에게 공지된 임의의 기술을 사용하여 평가될 수 있다. δT-세포 수용체 쇄는 δ2-T 세포 수용체 쇄일 수 있다. γT-세포 수용체 쇄는 γ9-T 세포 수용체 쇄일 수 있다. 항종양 활성을 결정하는 단계는 종양 세포 분열 속도, 즉 종양 세포가 분열하는 속도, 세포사, 종양 세포에 대한 결합, 사이토카인, 예를 들어, IFNγ, IL-2 또는 TNFα의 생산 유도에 대한 효과를 갖는 것과 같은 항종양 효과가 결정될 수 있는 임의의 검정을 포함할 수 있다. 종양 세포는 임의의 종류의 종양 세포, 예를 들어, 환자의 1차 종양 세포일 수 있다. 종양 세포는 세포주, 예를 들어, Daudi, RPMI8226/S, OPM2, LME1, K562, Saos2, MZ1851 RC, SCC9, Fadu, MDA-MB231, MCF7, BT549, SW480으로 명명된 실시예에 나열된 세포주로부터의 종양 세포일 수 있고, 이는 당해 기술 분야에 익히 공지되어 있다. 종양 세포 주는 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션(American Type Culture Collection)(ATCC, Manassas, Virginia) 등으로부터 쉽게 수득할 수 있다.

[0101]

바람직한 구현예에서, 항종양 반응을 결정하는 단계는 상기 가공된 T 세포를 종양 세포와 접촉시키고 종양 세포를 용해시키고/시키거나 사이토카인, 예를 들어, IFNγ, IL-2 또는 TNFα의 생산을 유도하는 이의 능력을 측정하는 단계를 포함한다. 이 접촉, 배양 또는 배양 단계는 10시간 내지 1, 2, 3, 4, 5일의 지속 시간을 가질 수 있다. 종양 세포를 용해시키는 능력은 상기 T 세포가 접촉되는 종양 세포의 고정된 양을 제공하는 단계를 포함하고, 배양 기간 후 생존 가능한 종양 세포의 수를 계수한다. 항종양 반응은 배양 단계 말기에 생존 가능한 종양 세포의 수가 배양 단계의 개시시 초기 종양 세포의 수의 90% 미만, 80% 미만, 70% 미만, 60% 미만, 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 20% 미만, 10% 미만일 때 동정되거나 결정될 수 있었다. 대안적으로, 항종양 반응은 가공된 T 세포와의 배양 단계의 말기에 생존 가능한 종양 세포의 수가 공유된 바와 같이 동정된 서열로 가공되지 않은 대조군 T 세포와의 유사한 배양 단계 말기의 종양 세포의 수 미만일 때 동정되거나 결정될 수 있다. 이 문맥에서 더 낮은 것은 적어도 10% 더 낮고, 적어도 20% 더 낮고, 적어도 30% 더 낮고, 적어도 40% 더 낮고, 적어도 50% 더 낮고, 적어도 60% 더 낮고, 적어도 70% 더 낮고, 적어도 80% 더 낮고, 적어도 90% 더 낮다는 것을 의미할 수 있다.

[0102]

배양 단계의 말기에 생존 가능한 종양 세포의 수의 계산에 추가하여 또는 대안으로, 당업자에게 공지된 ⁵¹크롬-방출 검정을 또한 수행할 수 있다. ⁵¹크롬 방출량은 용해된 세포의 수의 척도이다. 유사하게, IFNγ, IL-2 또는 TNFα와 같은 사이토카인의 생산 또는 활성화 마커의 분비 또는 발현은 또한, 예를 들어, 항체 염색, ELISA 및/또는 발현된 mRNA에 대한 정량적 PCR을 통해 결정될 수 있다. IFNγ, IL-2 또는 TNFα와 같은 사이토카인의 생산을 결정하는 검정은 상업적으로 널리 이용 가능하다. IL-2, TNFα 또는 IFNγ와 같은 사이토카인의 생산이 검출될 경우, 상기 T 세포는 항종양 반응을 나타내는 것으로 간주된다. 대안적으로 및 바람직하게는, 가공된 T 세포와의 접촉 단계 말기에 생성된 IFNγ, IL-2 또는 TNFα의 양이 종양 세포가 대조군 T 세포와 접촉될 때 생

성된 IFN γ , IL-2 또는 TNF α 의 양보다 더 많을 때(바람직하게는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100% 또는 그 이상), T 세포는 항종양 반응을 나타내는 것으로 간주된다. 대조군 T 세포는 본원에서 동정된 6T-세포 (또는 γ T-세포) 수용체를 포함하는 아미노산을 코딩하는 정의된 핵산 분자를 발현하지 않는다. 항종양 반응은 또한 배양 단기의 말기에 종양 세포에 대한 가공된 T 세포의 결합을 평가함으로써 결정될 수 있다. 종양 세포에 대한 가공된 T 세포의 결합이 접촉 단계의 말기에 검출되면, T 세포는 항종양 반응을 나타내는 것으로 간주된다. 대안적으로 및 바람직하게는, 접촉 단계의 말기에 T 세포의 결합이 동일 종양 세포에 대한 대조군 T 세포(초기 정의 참조)의 결합보다 더 크면 (바람직하게는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100% 또는 그 이상), T 세포는 항종양 반응을 나타내는 것으로 알려져 있다. 접촉 단계는 파미드로네이트와 같은 인산화 항원의 존재하에서 수행될 수 있다.

[0103]

표적에 결합할 수 있는 CDR 서열의 생성 방법은 다른 기술 중에서 돌연변이, 치환, 결실, 삽입을 포함할 수 있다. 예를 들어, FE11 유사 CDR3 서열은 아미노산 치환에 의해 생성될 수 있다. 임의의 수의 아미노산이 치환될 수 있다. 아미노산 치환은 약 1 내지 약 1000개를 포함할 수 있다. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 최대 약 1000개의 아미노산이 치환될 수 있다. 다수의 아미노산 치환은 또한 고려되는 문자 내에 존재하는 10, 15, 20, 25개의 아미노산 당 적어도 1개의 치환된 아미노산을 갖는 방법, 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%의 치환된 아미노산을 갖는 방법 중 하나로 정의될 수 있다.

[0104]

아미노산 치환은 CDR 영역에 대한 다양한 효과를 가질 수 있다. 일부 경우에, 치환 또는 돌연변이는 도메인의 안정성에 영향을 미칠 수 있다. 다른 경우에, 치환 또는 돌연변이는 발현 수준에 영향을 미칠 수 있다. CDR3과 같은 CDR 영역의 치환 또는 돌연변이는 구조에 영향을 미칠 수 있다. CDR3 영역에 대한 변경은 가변도메인, 불변도메인 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 치환 또는 돌연변이는 리간드 결합에 영향을 미칠 수 있다. 치환, 돌연변이, 결실 또는 삽입은 J γ 1 및/또는 J δ 1 세그먼트의 적어도 일부에서 수행될 수 있다. 일부 경우에, 치환 또는 돌연변이는 리간드 결합에 영향을 미칠 수 있다. 치환, 돌연변이, 결실 또는 삽입은 아미노산 서열의 C 말단, N 말단 또는 양 말단 상에서 수행될 수 있다. 기준 폴리펩티드와의 비교에 의해 적어도 하나의 치환을 갖는 돌연변이된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드의 일부 경우에, 상기 돌연변이된 폴리펩티드는 서열번호 2 내지 서열번호 428 중 어느 하나를 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 아미노산으로 표시되는 폴리펩티드가 제공되고, 상기 아미노산 서열은 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4의 아미노산 19-309, 서열번호 5의 아미노산 21-293, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6 내지 서열번호 428의 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 60% 서열 동일성 또는 유사성을 포함한다. 바람직하게는, 동일성은 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100%이다.

[0105]

일부 경우에, 가공된 세포는 서열번호 6 내지 서열번호 428 중 적어도 하나와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열에 의해 코딩되는 수용체의 적어도 일부 또는 부분을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 동일성은 전체 길이에 대해 평가된다. 일부 경우에, 돌연변이체 서열은 TCR의 감마 또는 델타 쇄에서 발견될 수 있다.

[0106]

본원에 개시된 특정 방법에서, γ 9T-세포 수용체 또는 γ 9 음성 γ T-세포 수용체 쇄 및 62T-세포 수용체 또는 62 음성 6T-세포 수용체 쇄의 CDR3 영역이 변형되고 조합되어 본원에 개시된 HLA 형태에 선택적으로 결합하는 신규한 γ 9 62TCR을 형성할 수 있다. 더욱 바람직한 구현예에서, CDR3 영역을 포함하는 6T-세포 수용체 쇄 또는 이의 부분이 제공되고, 상기 6T-세포 수용체 쇄 또는 이의 부분은 아미노산 서열로 표시되고, 상기 아미노산 서열은 서열번호 6 내지 237의 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 60% 서열 동일성 또는 유사성을 포함한다. 바람직하게는, 동일성은 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100%이다. 또 다른 보다 바람직한 구현예에서, CDR3 영역을 포함하는 γ T-세포 수용체 쇄 또는 이의 부분이 제공되고, 상기 γ T-세포 수용체 쇄 또는 이의 부분은 아미노산 서열로 표시되며, 상기 아미노산 서열은 서열번호 238 내지 428의 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 60% 서열 동일성 또는 유사성을 포함한다. 바람직하게는, 동일성은 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100%이다.

[0107]

특정 구현예에서, γ 9 음성 γ T-세포 수용체 쇄, 62T-세포 수용체 및/또는 62 음성 6T-세포 수용체 쇄를 포함하는 폴리펩티드 작제물이 있다. 설계된 γ 6TCR이 제공될 수 있고, 바람직하게는 후속적으로 세포 표면에서 γ 6TCR을 발현할 수 있는 T-세포로 통합될 수 있다. 따라서, CTE-가공된 T 세포의 항종양 반응이 결정된다.

이 방법으로, 여러 조합이 시험될 수 있고, 각 조합의 경우, 항종양 반응이 결정될 수 있다. 항종양 반응을 결정한 후, 매우 활성 항종양 반응을 매개하는 $\gamma 9\delta 2T$ -세포 수용체가 동정될 수 있다. 본원에 개시된 특정 방법에서, $\gamma 5T$ -세포 수용체 쇄 및 $\delta 1T$ -세포 수용체 쇄의 CDR3 영역은 변형되고 조합되어 본원에 개시된 HLA 형태에 선택적으로 결합하는 신규한 $\gamma 5\delta 1TCR$ 을 형성할 수 있다. 특정 구현예에서, 표 2, 4 및 5 중 하나 이상에 개시된 $\gamma 5T$ -세포 수용체 쇄 및/또는 $\delta 1T$ -세포 수용체 쇄를 포함하는 폴리펩티드 작제물이 있다. 설계된 $\gamma 5\delta 1TCR$ 이 제공될 수 있고, 바람직하게는 후속적으로 세포 표면에서 $\gamma 5\delta 1TCR$ 을 발현시키는 T 세포에 통합될 수 있다. 따라서, CTE-가공된 T-세포의 항종양 반응이 결정된다. 이 방법으로, 여러 조합이 시험될 수 있고, 각 조합에 대해 항종양 반응이 결정될 수 있다. 항종양 반응을 결정한 후, 매우 활성 항종양 반응을 매개하는 $\gamma 5\delta 1T$ -세포 수용체가 동정될 수 있다. 따라서, TCR, 바람직하게는 CDR3 영역을 포함하는 δT -세포 수용체 쇄 또는 이의 부분(상기 δT -세포 수용체 쇄 또는 이의 부분은 아미노산 서열로 표시되고, 상기 아미노산 서열은 서열번호 3 및 6 내지 237의 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 60% 서열 동일성 또는 유사성을 포함한다) 및 CDR3 영역을 포함하는 γT -세포 수용체 쇄 또는 이의 부분(상기 γT -세포 수용체 쇄 또는 이의 부분은 아미노산 서열로 표시되고, 상기 아미노산 서열은 서열번호 2 및 238 내지 428의 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 60% 서열 동일성 또는 유사성을 포함한다)를 포함하는 가공된 TCR이 제공된다. 바람직하게는, 동일성은 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100%이다. 본원에 개시된 임의의 구현예의 일부 양태에서, 대상체 항원 결합 단위는 HLA-A^{*}24:02의 적어도 일부에 특이적으로 결합한다. 본원에서 사용되는 HLA-A^{*}24:02는 또한 공지된 HLA-A^{*}24:02 서열의 상동체, 동족체, 코돈-최적화된 형태, 절단된 형태, 단편화 형태, 돌연변이된 형태 또는 임의의 기타 공지된 유도체 형태를 지칭할 수 있다. 예를 들어, HLA-A^{*}24:02는 인간 HLA-A^{*}24:02일 수 있다. HLA-A^{*}24:02는 뮤린 HLA-A^{*}24:02일 수 있다. 일부 경우에, MHC는 침팬지, 돼지, 고릴라, 닭, 소, 염소 등과같은 포유류 내지 몇몇 명칭으로부터 유래될 수 있다.

[0108]

일부 경우에, $\gamma 8 TCR$ 은 서열번호 2, 서열번호 4의 아미노산 19-309, 서열번호 4 또는 표 6의 서열번호 238-428에 대해 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 최대 100%의 상동성을 포함할 수 있다. 일부 경우에, $\gamma 8 TCR$ 은 서열번호 3, 서열번호 5의 아미노산 21-293, 서열번호 5 또는 표 5의 서열번호 6-237에 대해 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 최대 100%의 상동성을 포함할 수 있다. 일부 경우에, $\gamma 8 TCR$ 은 서열번호 4의 아미노산 19-309 및 서열번호 5의 아미노산 21-293 모두를 포함할 수 있다. 일부 경우에, $\gamma 8 TCR$ 은 표 5 및 표 6으로부터의 서열을 포함할 수 있다.

[0109]

본원에 기재된 폴리펩티드를 이용하여 구조적으로 구속된 HLA 분자에 선택적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 구조적으로 구속된 HLA 분자는 비교 가능한 세포 상의 정상 HLA 분자와 비교하여 비정상적 형태를 갖는 HLA, 종양 세포에서 발현된 HLA를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 폴리펩티드 작제물은 비-암세포 상의 상응하는 HLA 분자와 비교하여 암 세포 상에서 발현된 HLA 분자에 선택적으로 결합할 수 있다. 일부 경우에, 암에 의해 발현된 HLA는 건강한 조직에서 발현된 HLA와 비교하여 구조적으로 상이할 수 있다. 예를 들어, 악성 종양은 HLA가 $\gamma 8 TCR$ 에 의해 인식될 수 있는 종양 세포 표면에 클러스터링을 형성할 수 있게 한다. 종양 세포 상의 클러스터링은 $\gamma 8 TCR$ 에 의해 검출될 수 있도록 할 수 있는 HLA에서 구조적 변화를 유도할 수 있다. 세포 표면에서의 클러스터링은 적어도 2 개의 HLA 단백질의 접촉을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 클러스터링은 서로 인접한 적어도 2개의 HLA 단백질을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 클러스터링은 세포 표면의 단백질 밀도에 의해 측정될 수 있다.

[0110]

구조적 변화는 클러스터링되지 않을 경우 존재하지 않을 수 있는 HLA에 새로운 결합 부위를 생성할 수 있다. 일부 경우에, 1 내지 100개의 새로운 결합 부위는 클러스터링되지 않은 단백질과 비교하여 클러스터링된 HLA 단백질에 존재할 수 있다. 일부 경우에, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100개의 새로운 결합 부위가 존재할 수 있다. 일부 경우에, $\gamma 8 TCR$ 은 클러스터링된 HLA 단백질 상의 새로운 결합 부위에 결합할 수 있다. 일부 경우에, $\gamma 8 TCR$ 은 클러스터링된 HLA-A에 결합할 수 있다. 일부 경우에, $\gamma 8 TCR$ 은 클러스터링된 HLA-A^{*}24에 결합할 수 있다. 일부 경우에, $\gamma 8 TCR$ 은 클러스터링된 HLA-A^{*}24:02에 결합할 수 있다.

[0111]

일부 경우에, HLA 클러스터링은 면역금(immunogold) 표지 항원의 스캐닝 강제 현미경에 의해 검출된 마이크로미터 범위의 수용체간 거리를 특징으로 하는 종양 세포의 표면에서 표시될 수 있다. 일부 경우에, 전자 현미경을

사용하여 세포 표면 상의 HLA 클러스터링을 검출하고 측정할 수 있다. 일부 경우에, 스캐닝 강제 현미경을 사용하여 클러스터링을 검출하고 측정할 수 있다. 일부 경우에, 30-nm 및 15-nm 면역금 비드는 클러스터링을 측정하고 검출하기 위한 현미경 기술에 이용될 수 있다. 직경 약 5nm, 10nm, 15nm, 20nm, 25nm, 30nm, 35nm, 40nm, 50nm, 55nm, 60nm, 65nm, 70nm, 75nm, 80nm, 85nm, 90nm, 95nm 또는 최대 100nm와 같은 임의의 크기의 비드가 사용될 수 있다. 비드는 일부 경우에, 실질적으로 구형일 수 있다. 일부 경우에, HLA의 클러스터화는 무작위 경우를 나타내는 포아송(Poissonian) 분포로부터 그들의 공간 분포의 편차에 의해 검출되는 바와 같이 안에 나타낸 항원, 비드 또는 웨티드의 분포에 의해 검출될 수 있다. 형광 공명 에너지 전달(FRET) 측정은 또한 다른 계층적 수준에서 HLA 분자의 클러스터링을 나타내는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 약 2- 내지 10-nm 포스터(Forster) 거리 범위를 특징으로 하는 FRET는 수용체의 분자 조직의 미세한 상세함을 제공할 수 있다. 다른 경우에, HLA 클러스터를 검출하는데 사용될 수 있는 포스터 거리 범위는 약 0.5nm, 1nm, 1.5nm, 2nm, 2.5nm, 3nm, 3.5nm, 4nm, 4.5nm, 5nm, 5.5nm, 6nm, 6.5nm, 7nm, 7.5nm, 8nm, 8.5nm, 9nm, 9.5nm, 10nm, 10.5nm, 11nm, 11.5nm, 12nm, 12.5nm, 13nm, 13.5nm, 14nm, 14.5nm, 15nm, 15.5nm, 16nm, 16.5nm, 17nm, 17.5nm, 18nm, 18.5nm, 19nm, 19.5nm 또는 최대 약 20nm일 수 있다.

[0112] 세포 공학

[0113] 세포 공정 또는 방법의 일부로서, 면역 세포의 공급원은 대상체로부터 수득될 수 있다. 면역 세포는 골수 또는 림프 기원으로부터 유래될 수 있다. 일부 경우에, T 세포, B 세포 또는 자연 살해 (NK) 세포가 사용될 수 있다. T 세포는 또한 SupT-1, 주르캇(Jurkat) 또는 라지(Raji) 세포 또는 임의의 다른 널리 이용 가능한 세포 주와 같은 세포주일 수 있다. 1차 세포 또는 임의의 다른 세포주인 임의의 세포 유형이 이용될 수 있다. 일부 경우에, T 세포 수용체를 발현하는 세포, 즉, FACS 분류에서 $\alpha\beta$ TCR에 대해 양성인 경우와 같은 것이 고려될 수 있다. 또한, $\gamma\delta$ TCR이 제공된 경우 기능적 TCR 복합체를 형성할 수 있고, 예를 들어, 기능적 세포독성 반응 및/또는 사이토카인 생산을 발휘할 수 있는 임의의 세포 또는 세포 집단이 고려될 수 있다. 제공될 수 있는 세포는 또한 전구 세포, 바람직하게는 흉선 세포 또는 혈액 줄기 세포와 같은 혈액 전구 세포일 수 있으며, 이는 적절한 자극이 제공된 후 T 세포 또는 가공된 T 세포로 발달할 수 있다. 따라서, $\gamma\delta$ TCR을 세포에 제공하는 것은 전구 세포를 제공하고, 이를 세포에 $\gamma\delta$ TCR을 제공하고, 이를 전구 세포를 가공된 T 세포로 발달할 수 있도록 자극하는 것을 포함할 수 있음을 이해할 수 있다.

[0114] T 세포는 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC), 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위 조직, 복수, 흉막 삼출액, 비장 조직 및 종양을 포함하는 다수의 공급원으로부터 수득될 수 있다. 당업계에서 이용 가능한 임의의 수의 T 세포주가 사용될 있다. T 세포는 Ficoll™ 분리와 같은 당업자에게 공지된 임의의 수의 기술을 사용하여 대상체로부터 수집된 혈액 단위로부터 수득될 수 있다. 일부 경우에, 개체의 순환 혈액으로부터의 세포는 성분채집에 의해 수득된다. 성분채집 생성물은 전형적으로 T 세포, 단핵구, 과립구, B 세포, 다른 유핵 백혈구, 적혈구 및 혈소판을 포함하는 림프구를 함유하며, 하나의 구현예에서, 성분채집에 의해 수집된 세포를 세척하여 혈장 분획을 제거하고 후속 처리 단계를 위한 적절한 완충액 또는 매질 내에 세포를 위치시킬 수 있다. 일부 경우에, 세포는 인산염 완충 식염수(PBS)로 세척한다. 일부 경우에, 세척 용액은 칼슘이 부족할 수 있고, 마그네슘이 부족할 수 있거나 모두 2가 양이온은 아니라도 다수가 부족할 수 있다. 세척 단계는 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어, 제조업자의 지침에 따라 반자동화 "플로우-스루(flow-through)" 원심분리(예: the Cobe 2991 cell processor, the Baxter CytoMate, or the Haemonetics Cell Saver 5)를 사용하여 달성될 수 있다. 세척 후, 단리된 세포를 다양한 생체적합성 완충액, 예를 들어, Ca^{3+} 부재, Mg^{2+} 부재 PBS, PlasmaLyte A, 또는 완충제를 함유하거나 함유하지 않는 다른 생리 식염수에 재현탁시킬 수 있다. 대안적으로, 성분채집 샘플의 임의의 바람직하지 않은 성분은 제거할 수 있고, 세포를 직접 배양 배지에 재현탁시킬 수 있다. 일부 경우에, T 세포는 적혈구를 용해시키고, 예를 들어, PERCOLL™ 구배를 통한 원심 분리 또는 역류 원심분리 세정(counterflow centrifugal elutriation)에 의해 단핵세포를 고갈시킴으로써 말초 혈액 림프구로부터 단리시킬 수 있다. T 세포의 특정 아집단, 예를 들어, CD3^+ , CD28^+ , CD4^+ , CD8^+ , CD45RA^+ 및 CD45RO^+ T 세포는 양성 또는 음성 선택 기술에 의해 추가로 단리시킬 수 있다. 예를 들어, 하나의 구현예에서, T 세포는 목적하는 T 세포의 양성 선택에 충분한 시간 동안 DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T와 같은 항-CD3/항-CD28 (즉, 3x28)-접합된 비드와 함께 배양함으로써 단리된다. 하나의 구현예에서, 시간은 약 30분이다. 일부 경우에, 시간의 범위는 약 30분 내지 36시간 이상 및 그 사이의 모든 정수 값이다. 추가의 구현예에서, 시간 기간은 적어도 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간 또는 6시간이다. 또 다른 경우에, 시간은 약 10시간 내지 약 24시간이다. 일부 경우에, 시간은 24시간일 수 있다. 백혈병 환자에서 T 세포를 단리하기 위해, 더 긴 배양 시간, 예를 들어, 24시간을 사용하여 세포 수율을 증가시킬 수 있다. 보다 긴 배양 시간을 사용하여 종양 조직 또는 면

역 손상된 개체에서 종양 침윤성 림프구(TIL)를 단리시키는 것과 같이 다른 세포 유형에 비해 T 세포가 거의 없는 임의의 상황에서 T 세포를 단리시킬 수 있다. 또한, 보다 긴 배양 시간을 사용하면 CD8+ T 세포의 포획 효율을 증가시킬 수 있다. 따라서, T 세포가 CD3/CD28 비드에 결합되도록 하는 시간을 간단히 단축시키거나 늘임으로써 및/또는 T 세포에 대한 비드의 비를 증가시키거나 감소시킴으로써 본원에 추가로 기재된 바와 같이 T 세포의 아집단이 배양 개시시 또는 공정 동안 다른 시점에서 찬성하여 또는 반대로 우선적으로 선택될 수 있다. 추가로, 비드 또는 다른 표면 상의 항-CD3 및/또는 항-CD28 항체의 비율을 증가 또는 감소시킴으로써, T 세포의 아집단은 배양 개시시 또는 다른 목적하는 시점에 찬성하여 또는 반대로 우선적으로 선택될 수 있다. 당업자는 다수의 선택 라운드가 또한 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있다는 것을 인식 할 것이다.

[0115] 일부 경우에, 음성 선택에 의한 T 세포 집단의 농축은 음성적으로 선택된 세포에 독특한 표면 마커에 지시된 항체의 조합으로 달성될 수 있다. 하나의 방법은 음성적으로 선택된 세포 상에 존재하는 세포 표면 마커에 대한 모노클로날 항체의 칵테일(cocktail)을 사용할 수 있는 음성 자기 면역 접합 또는 유동 세포 측정법을 통한 세포 분류 및/또는 선택일 수 있다. 예를 들어, 음성 선택에 의해 CD4⁺ 세포를 농축시키기 위해, 모노클로날 항체 칵테일은 전형적으로 CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR 및 CD8에 대한 항체를 포함한다. 특정 구현예에서, 전형적으로 CD4⁺, CD25⁺, CD62L+, GITR⁺ 및 Foxp3⁺를 발현하는 조절 T 세포를 위해 농축시키거나 양성적으로 선택하는 것이 바람직할 수 있다. 대안적으로, 특정 구현예에서, T 조절 세포는 항-CD25 접합 비드 또는 다른 유사한 선택 방법에 의해 고갈될 수 있다.

[0116] 양성 또는 음성 선택에 의한 목적하는 세포 집단의 단리를 위해, 세포 및 표면(예: 비드와 같은 입자)의 농도가 변할 수 있다. 특정 구현예에서, 비드 및 세포가 함께 혼합되어(즉, 세포의 농도를 증가시켜) 세포 및 비드의 최대 접촉을 보장하는 용적을 상당히 증가시키는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 하나의 구현예에서, 20억 세포/ml의 농도가 사용될 수 있다. 하나의 구현예에서, 10억 세포/ml의 농도가 사용될 수 있다. 추가의 구현예에서, 1억 세포/ml 초과의 농도가 사용될 수 있다. 추가의 구현예에서, 1천만, 1천5백만, 2천만, 2천5백만, 3천만, 3천5백만, 4천, 4천5백만 또는 5천만 세포/ml의 농도가 사용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 7천5백만, 8천만, 8천5백만, 9천만, 9천5백만 또는 1억 세포/ml의 농도가 사용된다. 추가의 구현예에서, 125백만 또는 15천만 세포/ml의 농도가 사용될 수 있다. 고농도를 사용하면 증가된 세포 수율, 세포 활성화 및 세포 확장을 초래할 수 있다. 자극을 위한 T 세포는 또한 세척 단계 후에 동결될 수 있다.

[0117] 냉동 및 후속 해동 단계는 세포 집단에서 과립구 및 어느 정도 단핵구를 제거하여 더 균일한 생성물을 제공할 수 있다. 혈장 및 혈소판을 제거할 수 있는 세척 단계 후에, 세포를 동결 용액에 혼탁시킬 수 있다. 많은 동결 용액 및 매개변수가 당업계에 공지되어 있고 이러한 맥락에서 유용할 수 있지만, 한 방법은 20% DMSO 및 8% 인간 혈청 알부민을 함유하는 PBS, 또는 10% 텍스트란 40 및 5% 텍스트로스, 20% 인간 혈청 알부민 및 7.5% DMSO, 또는 31.25% 플라스마라이트-A, 3 1.25% 텍스트로스 5%, 0.45% NaCl, 10% 텍스트란 40 및 5% 텍스트로스, 20% 사람 혈청 알부민 및 7.5% DMSO를 함유하는 배양 배지 또는, 예를 들어, 헤스판(Hespan) 및 플라스마라이트(PlasmaLyte) A를 함유하는 다른 적합한 세포 동결 배지를 사용함을 포함하고, 세포는 이어서 -80 °C에서 1° /분의 속도로 동결시키고 액체 질소 저장 탱크의 증기 상에 저장할 수 있다. -20°C 또는 액체 질소에서 즉시 조절되지 않은 동결 뿐만 아니라 조절 동결의 다른 방법이 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 동결 보존된 세포는 본원에 기술된 바와 같이 해동되고 세척될 수 있으며, 활성화 전에 실온에서 1시간 동안 휴지되도록 할 수 있다.

[0118] 본원에 기재된 확장된 세포가 필요할 경우의 이전 시간에 대상체로부터 혈액 샘플 또는 성분채집 생성물의 수집도 또한 고려될 수 있다. 하나의 구현예에서, 혈액 샘플 또는 성분채집은 일반적으로 건강한 대상체로부터 취할 수 있다. 특정 구현예에서, 혈액 샘플 또는 성분채집은 질환이 발병할 위험이 있을 수 있지만 질환이 아직 발병되지 않은 일반적으로 건강한 대상체로부터 취할 수 있고, 관심있는 세포는 단리시켜 이후 사용을 위해 동결시킬 수 있다. 일부 경우에, T 세포는 확장시키고 동결시켜 이후에 사용할 수 있다. 일부 경우에, 샘플은 본원에 기재된 특정 질환의 진단 직후, 임의의 치료 이전에 환자로부터 수집된다. 일부 경우에, 세포는 나탈리주맙, 에팔리주맙, 항바이러스제, 화학요법, 방사선, 면역억제제, 예를 들어, 사이클로스포린, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트, 및 FK506, 항체, 또는 기타 면역제거제, 예를 들어, CAMPATH, 항-CD3 항체, 사이토산, 플루다라빈, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 미코페놀산, 스테로이드, FR901228 및 조사와 같은 제제에 의한 치료를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 임의의 수의 관련 치료 방식 이전에 대상체의 혈액 샘플 또는 성분채집으로 단리시킬 수 있다. 이러한 약물은 칼슘 의존성 포스파타제 칼시뉴린을 억제하거나(사이클로스포린 및 FK506) 성장 인자 유도 신호전달에 중요한 p70S6 키나제를 억제한다(라파마이신).

- [0119] 일부 경우에, 세포는 환자를 위해 단리시키고, 골수 또는 줄가 세포 이식, 화하요법제, 예를 들어, 플루다라빈, 외부-빔 방사선 요법(XRT), 사이클로포스파미드, 또는 항체, 예를 들어, OKT3 또는 CAMPATH를 사용하는 T 세포 제거 요법과 함께(예: 전, 동시 또는 이후) 이후 사용을 위해 동결시킬 수 있다. 또 다른 구현예에서, 세포는 CD20, 예를 들어, 리툭산과 반응하는 제제와 같은 B-세포 제거 요법에 따르는 치료를 위해 이전에 단리시킬 수 있고, 이후 사용을 위해 동결시킬 수 있다.
- [0120] 일부 경우에, T 세포는 치료 후 환자로부터 직접 수득할 수 있다. 이와 관련하여, 특정 암 치료, 특히 환자가 통상적으로 치료로부터 회복될 기간 동안 치료 직후에 면역계를 손상시키는 약물로의 치료 후, 수득된 T 세포의 품질이 최적일 수 있거나 생체외로 확장하는 능력을 개선시킬 수 있음이 관찰되었다. 마찬가지로, 본원에 기재된 방법을 사용하는 생체외 조작 후, 이들 세포는 강화된 생착 및 생체내 확장에 바람직한 상태일 수 있다. 따라서, 본 발명의 맥락 내에서, 이러한 회복 단계 동안 T 세포, 수지상 세포 또는 조혈 계통의 다른 세포를 포함하는 혈액 세포를 수집하는 것이 고려된다. 또한, 특정 구현예에서, 동원(예: GM-CSF에 의한 동원) 및 조절 섭생을 사용하여 특정 세포 유형의 재증식, 재순환, 재생 및/또는 확장이 특히 치료 후 정의된 시간 동안 유리할 수 있는 상태를 대상체에서 생성할 수 있다. 예시적인 세포 유형에는 T 세포, B 세포, 수지상 세포 및 면역계의 다른 세포가 포함된다.
- [0121] 세포의 단리 후, 면역 세포, 예를 들어, T 세포는 T 세포의 표면에서 공자극성 분자를 자극하는 리간드 및 CD3 TCR 복합체 관련 신호 및 리간드를 자극하는 제제가 부착된 표면과 접촉에 의해 확장될 수 있다. 특히, T 세포 집단은 항-CD3 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 표면에 고정된 항-CD2 항체와의 접촉에 의해, 또는 칼슘 이오노포어와 함께 단백질 키나제 C 활성화제(예: 브리오스타틴)와의 접촉에 의해서와 같이 본원에 기재된 바와 같이 자극될 수 있다. T 세포의 표면 위의 보조 분자의 공자극을 위해, 보조 분자에 결합하는 리간드가 사용된다. 예를 들어, T 세포의 집단은 T 세포의 증식을 자극하기에 적합한 조건하에 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체와 접촉시킬 수 있다. CD4⁺ T 세포 또는 CD8⁺ T 세포의 증식을 자극하기 위해, 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체. 항-CD28 항체의 예는 9.3, B-T3, XR-CD28 (Diacione, Besancon, France)을 포함하고 당업계에 일반적으로 공지된 다른 방법(참조: 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)의 경우와 같이 사용될 수 있다.
- [0122] 특정 구현예에서, T 세포에 대한 1차 자극성 신호 및 공자극성 신호는 상이한 프로토콜에 의해 제공될 수 있다. 예를 들어, 각 신호를 제공하는 제제는 용액으로 존재하거나 표면에 결합될 수 있다. 표면에 결합될 경우, 제제는 동일한 표면에(즉, "시스" 형성으로) 또는 별개의 표면에(즉, "트랜스" 형성으로) 결합될 수 있다. 대안적으로, 하나의 제제는 표면에 결합될 수 있고, 다른 제제는 용액으로 존재할 수 있다. 하나의 구현예에서, 공자극성 신호를 제공하는 제제는 세포 표면에 결합될 수 있고, 1차 활성화 신호를 제공하는 제제는 용액으로 존재하거나 표면에 결합될 수 있다. 특정 구현예에서, 두 제제는 용액으로 존재할 수 있다. 다른 구현예에서, 제제는 가용성 형태일 수 있고, 이어서, 표면, 예를 들어, Fc 수용체 또는 항체를 발현하는 세포 또는 제제에 결합하는 다른 결합제에 가교결합될 수 있다. 이와 관련하여, 예를 들어, 본 발명에서 T 세포를 활성화시키고 확장하는데 사용하기 위해 고려되는 인공 항원 제시 세포(aAPC)를 위해 미국 특허 출원 공보 제20040101519호 및 제20060034810호를 참조한다.
- [0123] 일부 경우에, 본원에 기재된 세포를 성장시키는 데 사용될 수 있는 배양 배지는 다수의 첨가제를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 첨가제는 케모카인, 인터페론, 인터류킨, 콜로니 자극 인자 또는 종양 괴사 인자를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 케모카인은 세포의 이동을 안내하는 화학 유인 물질로서 역할을 하고, CXC, CC, CX3C 및 XC의 네 가지 하위부류로 분류된다. 예시적인 케모카인은 CC 하위부류: CCL1, CCL2 (MCP-1), CCL3, CCL4, CCL5 (RANTES), CCL6, CCL7, CCL8, CCL9 (또는 CCL10), CCL11, CCL12, CCL13, CCL14, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCL26, CCL27 및 CCL28; CXC 하위부류: CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL4, CXCL5, CXCL6, CXCL7, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCL14, CXCL15, CXCL16 및 CXCL17; XC 하위부류: XCL1 및 XCL2; 및 CX3C 하위부류 CX3CL1로부터의 케모카인을 포함한다. 인터페론(IFN)은 인터페론 타입 I(예: IFN- α , IFN- β , IFN- ϵ , IFN- κ 및 IFN- ω), 인터페론 타입 II(예: IFN- γ) 및 인터페론 타입 III을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, IFN- α 는 IFNA1, IFNA2, IFNA4, IFNA5, IFNA6, IFNA7, IFNA8, IFNA10, IFNA13, IFNA14, IFNA16, IFNA17 및 IFNA21을 포함하는 약 13개의 아형으로 추가로 분류된다. 인터류킨은 백혈구 또는 백혈구에 의해 발현될 수 있으며, 그들은 T 및 B 림프구 및 조혈 세포의 발달 및 분화를 촉진한다. 예시적인 인터류킨은 IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 (CXCL8), IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-

22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, IL-35 및 IL-36을 포함한다. 일부 경우에, 종양细胞 인자(TNFs)가 배양 배지에 도입될 수 있다. TNF는 아폽토시스를 조절하는 사이토카인의 그룹일 수 있다. 일부 구현예에서, TNF α , 램프 독소-알파(LT-알파), 램프 독소-베타(LT-베타), T 세포 항원 gp39 (CD40L), CD27L, CD30L, FASL, 4-1BBL, OX40L 및 TNF 관련 아폽토시스 유도 리간드 (TRAIL)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 TNF 계열 내에 약 19개의 구성원이 존재한다. 콜로니 자극 인자(CSF)는 조혈 줄기 세포의 표면에서 수용체 단백질과 상호작용하는 분비된 당단백질일 수 있고, 이는 후속적으로 세포 증식 및 특정 종류의 혈액 세포로의 분화를 조절한다. 일부 예에서, CSF는 대식세포 콜로니-자극 인자, 과립구 대식세포 콜로니-자극 인자 (GM-CSF), 과립구 콜로니-자극 인자 (G-CSF) 또는 프로 메가포이에틴을 포함한다.

[0124] 일부 경우에, 감마-델타 TCR을 코딩하는 폴리펩티드가 면역 세포에 도입될 수 있다. 외인성 감마-델타 TCR을 발현하는 면역 세포는 확장될 수 있다. 일부 경우, 면역 세포를 가공하는 방법은 세포를 제공하고 적어도 하나의 외인성 감마-델타 TCR을 세포 표면에서 발현하는 단계를 포함할 수 있다. 감마-델타 TCR을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드는, 예를 들어, 재조합 바이러스 벡터(예: 레트로바이러스, 렌티바이러스, 아데노바이러스), 리포좀 등에 의해 세포에 도입될 수 있다. 예를 들어, 일시적 형질 전환 방법은, 예를 들어, 미세주입, 전기천공 또는 입자 충격을 포함할 수 있다. 감마-델타 TCR을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 바이러스 또는 비바이러스 적으로 도입될 수 있다. 바이러스 도입은 레트로바이러스 벡터, 렌티바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터 또는 이들의 조합을 이용할 수 있다.

[0125] 다중 핵산이 삽입될 수 있는 벡터가 또한 본원에 제공될 수 있다. 레트로바이러스, 예를 들어, 렌티바이러스로부터 유래된 벡터는 그들이 도입 유전자의 장기간 안정한 통합 및 딸 세포에서의 전파를 가능하게 할 수 있기 때문에 장기간 유전자 전달을 달성하기 위한 적절한 도구이다. 렌티바이러스 벡터는 간세포와 같은 비증식성 세포를 형질 도입할 수 있다는 점에서 뮤린 백혈병 바이러스와 같은 종양-레트로바이러스로부터 유래된 벡터에 비해 부가적인 이점을 갖는다. 그들은 또한 낮은 면역원성의 부가된 이점을 갖는다.

[0126] 본원에 기재된 방법 및 조성물에 유용한 폴리뉴클레오타이드 벡터는 우수한 제조 관행 (GMP) 호환성 벡터일 수 있다. 예를 들어, GMP 벡터는 비-GMP 벡터보다 더 순수할 수 있다. 일부 경우에, 순도는 미생물오염도 (bioburden)로 측정할 수 있다. 예를 들어, 미생물오염도는 벡터 조성물에 호기성 물질, 혐기성 물질, 포자 형성체, 진균 또는 이들의 조합의 존재 또는 부재일 수 있다. 일부 경우에, 순수 벡터는 내 독소가 적거나 내독소가 없을 수 있다. 순도는 또한 이중 가닥 프라이머-워킹 서열분석에 의해 측정될 수 있다. 플라스미드 동일성은 벡터의 순도를 결정하는 공급원일 수 있다. 본 발명의 GMP 벡터는 비-GMP 벡터보다 10 내지 99% 더 순수 할 수 있다. GMP 벡터는 미생물오염도, 내독소, 서열분석 또는 이들의 조합의 존재하에 측정된 비-GMP 벡터보다 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 더 순수할 수 있다.

[0127] $\gamma\delta$ TCR을 코딩하는 핵산 서열도 또한 제공될 수 있다. 핵산은 단리된 핵산일 수 있다. $\gamma\delta$ TCR을 코딩할 수 있는 핵산은 DNA 또는 RNA 형태일 수 있다. 예를 들어, $\gamma\delta$ TCR을 코딩하는 DNA 벡터가 본원에 제공될 수 있다. $\gamma\delta$ TCR을 코딩하는 DNA 미니서클이 또한 본원에서 제공될 수 있다. 일부 경우에, $\gamma\delta$ TCR은 mRNA의 형태일 수 있다. 예를 들어, 세포는 $\gamma\delta$ TCR을 코딩하는 mRNA로 전기천공시킬 수 있다. 핵산은 이중 가닥 또는 단일 가닥일 수 있다. 단일 가닥 핵산은 짧은 선형 DNA (doggy bone) 벡터일 수 있다.

[0128] 핵산은 다수의 벡터 유형으로 클로닝될 수 있다. 예를 들어, 핵산은 플라스미드, 파지미드, 파지 유도체, 동물 바이러스 및 코스미드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 벡터로 클로닝될 수 있다. 벡터는 또한 발현 벡터, 복제 벡터, 프로브 생성 벡터 및 서열분석 벡터를 포함할 수 있다. 또한, 발현 벡터는 바이러스 벡터의 형태로 세포에 제공될 수 있다. 바이러스 벡터 기술은 당업계에 익히 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌(참조: Sambrook *et al.*, (2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York)) 및 다른 바이러스학 및 분자 생물학 매뉴얼에 기재되어 있다. 벡터로서 유용한 바이러스는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노 관련 바이러스, 헤르페스 바이러스 및 렌티바이러스를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일반적으로, 적합한 벡터는 적어도 하나의 유기체에서 기능적인 복제 기원, 프로모터 서열, 편리한 제한 엔도뉴클레아제 부위 및 하나 이상의 선택 가능한 마커를 함유한다. 다수의 바이러스 기반 시스템이 포유동물 세포로의 유전자 전달을 위해 개발되었다. 예를 들어, 레트로바이러스는 유전자 전달 시스템을 위한 편리한 플랫폼을 제공한다. 선택된 유전자는 벡터에 삽입되고, 당업계에 공지된 기술을 사용하여 레트로바이러스 입자로 패키징될 수 있다. 이어서, 재조합 바이러스는 단리시켜 대상체의 세포에 생체내 또는 생체외로 전달할 수 있다. 다수의 레트로바이러스 시스템이 당업계에 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 아데노바이러스 벡터가 사용된다. 다수의 아데노바이러스 벡터가 당업계에 공지되어 있다. 하나의 구현예에서, 렌티바이러스 벡터가 사용된다.

용된다. 추가의 프로모터 요소, 예를 들어, 인핸서는 전사 개시 빈도를 조절할 수 있다. 전형적으로, 최근에 다수의 프로모터가 또한 개시 부위의 하류에 기능적 요소를 함유하는 것으로 나타났지만, 이들은 개시 부위의 상류 30 내지 110 bp 영역에 위치한다. 프로모터 요소 사이의 간격은 종종 유연하여 요소가 역전되거나 서로에 대해 이동될 경우에 프로모터 기능이 보존될 수 있다. 프로모터에 따라, 개별 요소는 전사를 활성화시키기 위해 협동적으로 또는 독립적으로 기능할 수 있다. 적합한 프로모터의 한 예는 즉각적인 초기 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터 서열일 수 있다. 이 프로모터 서열은 작동 가능하게 연결된 임의의 폴리뉴클레오타이드 서열의 높은 수준의 발현을 구동할 수 있는 강한 구성적 프로모터 서열이다. 적합한 프로모터의 다른 예는 신장 성장 인자-1a (EF-1a)이다. 그러나, 심미안 바이러스 40(SV40) 초기 프로모터, 마우스 유방 종양 바이러스 (MMTV), 인간 면역 결핍 바이러스(HIV) 긴 말단 반복 (LTR) 프로모터, MoMuLV 프로모터, 조류 백혈병 바이러스 프로모터, 앱스타인-바(Epstein-Barr) 바이러스 즉각적 초기 프로모터, 라우스(Rous) 육종 바이러스 프로모터뿐만 아니라 인간 유전자 프로모터, 예를 들어, 제한되지 않고, 액틴 프로모터, 미오신 프로모터, 헤모글로빈 프로모터 및 크레아틴 키나제 프로모터를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 다른 구성적 프로모터 서열이 또한 사용될 수 있다. 또한, 유도성 프로모터도 또한 고려된다. 유도성 프로모터는 그러한 발현이 목적시될 때 작동 가능하게 연결할 수 있는 폴리뉴클레오타이드 서열의 발현을 시작할 수 있게 하거나, 발현이 목적시되지 않을 경우 발현을 중단시킬 수 있는 문자 스위치를 제공할 수 있다. 유도성 프로모터의 예는 메탈로티오닌 프로모터, 글루코코르티코이드 프로모터, 프로게스테론 프로모터 및 테트라사이클린 프로모터를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 감마-델타 폴리펩티드 또는 이의 부분의 발현을 평가하기 위해, 세포에 도입될 발현 벡터는 또한 선택 가능한 마커 유전자 또는 리포터 유전자 또는 둘 다를 함유하여 바이러스 벡터를 통해 형질 감염되거나 감염되는 세포의 집단으로부터 발현 세포의 동정 및 선택을 용이하게 할 수 있고, 다른 측면에서, 선택 가능한 마커는 별도의 DNA 조각 상에 운반될 수 있고, 공-형질감염 절차에 사용될 수 있다. 두 선택 가능한 마커 및 리포터 유전자는 숙주 세포에서 발현을 가능하게 하는 적절한 조절 서열과 인접할 수 있다. 유용한 선택 가능한 마커는, 예를 들어, 항생제 내성 유전자, 예를 들어, 네오마이신, 그런 형광 단백질(GFP), eGFP, 루시퍼라제, GUS 등을 포함한다.

[0129]

리포터 유전자는 또한 잠재적으로 형질 감염된 세포를 동정하고 조절 서열의 기능성을 평가하기 위해 사용된다. 적합한 리포터 유전자는 루시퍼라제, 베타-갈락토시다제, 클로람페니콜 아세틸 트랜스퍼라제, 분비된 알칼리성 포스파타제, 또는 그런 형광 단백질 유전자를 코딩하는 유전자를 포함할 수 있다. 적합한 발현 시스템은 익히 공지되어 있고, 공지된 기술을 사용하여 제조될 수 있거나 상업적으로 입수될 수 있다. 일반적으로, 리포터 유전자의 최고 수준의 발현을 나타내는 최소 5' 인접 영역을 갖는 작제물은 프로모터로서 동정된다. 이러한 프로모터 영역은 리포터 유전자에 연결되어 후기 프로모터 구동 전사를 변형시키는 능력에 대해 제제를 평가하기 위해 사용될 수 있다. 유전자를 세포 내로 도입하고 발현시키는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 발현 벡터의 맥락에서, 벡터는 당업계의 임의의 방법에 의해 숙주 세포, 예를 들어, 포유류, 세균, 효모 또는 곤충 세포에 용이하게 도입될 수 있다. 예를 들어, 발현 벡터는 물리적, 화학적 또는 생물학적 수단에 의해 숙주 세포로 전달될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드를 숙주 세포에 도입하는 물리적 방법은 인산칼슘 침전, 리포렉션, 입자 충격, 미세주입, 전기천공 등을 포함한다. 벡터 및/또는 외인성 핵산을 포함하는 세포를 생산하는 방법은 당업계에 익히 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌(참조: Sambrook *et al.* (2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York)을 참조한다. 폴리뉴클레오타이드를 숙주 세포에 도입하는 방법은 인산칼슘 형질감염일 수 있다. 관심 있는 폴리뉴클레오타이드를 숙주 세포에 도입하기 위한 생물학적 방법은 DNA 및 RNA 벡터의 사용을 포함한다. 바이러스 벡터, 특히 레트로바이러스 벡터는 유전자를 포유동물, 예를 들어, 인간 세포에 삽입하기 위해 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 제5,350,674호 및 제5,585,362호를 참조한다.

[0130]

일부 경우에, 제1 유전자 프로그램의 말단에 종결인자(terminator) 서열이 사용될 수 있다. 종결인자 서열은 전사체가 제2 유전자 프로그램을 개시하기 전에 종결됨을 보장할 수 있다. 예를 들어, 발현 벡터는 전사의 종결 및 mRNA의 안정화에 필요한 서열을 함유할 수 있다. 이러한 서열은 통상적으로 진핵 또는 바이러스성 DNA 또는 cDNA의 5' 및 때때로 3' 비번역된 영역으로부터 이용 가능하다. 이러한 영역은 mRNA의 비번역된 영역에서 폴리아데닐화 단편으로서 전사된 뉴클레오타이드 세그먼트를 함유할 수 있다. 발현 벡터를 포함하는 세포는 생체내 또는 시험관내에서 목적하는 폴리펩티드의 발현을 제공하는 조건하에서 성장시킨다.

[0131]

일부 경우에, 스페이서 서열은 벡터의 폴리뉴클레오타이드에 의해 코딩되는 제1 폴리펩티드의 말단에 사용될 수 있다. 다른 경우에, 스페이서 서열은 벡터의 제2 유전자의 말단에 사용될 수 있다. 스페이서 서열은 또한 벡

터의 제1 유전자 및 제2 유전자 다음에 사용될 수 있다.

[0132] 이를 베터는 관심 있는 유전자 또는 유전자의 부분에 의해 코딩된 폴리펩티드를 발현하는데 사용될 수 있다. 유전자의 일부 또는 유전자는 임의의 바이러스성 또는 비바이러스성 방법을 사용하여 삽입될 수 있다. 예를 들어, 방법은 비바이러스 기반 기술일 수 있다.

[0133] 외인성 핵산을 숙주 세포에 도입하거나 다르게는 세포를 본원에 기재된 폴리펩티드 자체물에 노출시키는데 사용되는 방법과 관계 없이, 숙주 세포에서 재조합 DNA 서열의 존재를 확인하기 위해, 다양한 검정이 수행될 수 있다. 이러한 검정은, 예를 들어, 사우던 앤드 노던 블로팅(Southern and Northern blotting), RT-PCR 및 PCR과 같은 당업자에게 익히 공지된 "분자 생물학적" 검정; 면역학적 수단(ELISA 및 웨스턴 블로트) 또는 본 발명의 범위에 속하는 제제를 동정하기 위해 본원에 기재된 검정에 의해 특정 펩티드의 존재 또는 부재를 검출하는 것과 같은 "생화학적" 검정을 포함한다.

[0134] 일부 경우에, 감마-델타 TCR과 같은 외인성 수용체는 세포 집단의 백분율로 발현될 수 있다. 예를 들어, 집단에서 약 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9% 또는 100%의 세포가 감마-델타 TCR을 발현시킬 수 있다. 감마-델타 TCR과 같은 외인성 수용체 발현의 측정은 유동 세포 분석에 의해 수행될 수 있다.

[0135] 일부 경우에, 감마-델타 TCR은 비바이러스적으로 도입될 수 있다. 감마-델타 TCR을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 DNA 또는 RNA로서 도입될 수 있다. 일부 경우에, 감마-델타 TCR은 DNA로서 도입될 수 있다. 다른 경우에, 감마-델타 TCR은 RNA로서 도입될 수 있다. 감마-델타 TCR은 mRNA로서 도입될 수 있다. mRNA는, 예를 들어, 전기천공에 의해 세포 내로 직접 도입될 수 있다. CytoPulse 기술이 전기천공에 이용될 수 있다. CytoPulse 기술은 감마-델타 TCR과 같은 물질의 전달을 위해 살아 있는 세포를 일시적으로 침투시키기 위해 펄스화 전기장을 사용할 수 있다. 상기 기술은 펄스 지속시간, 강도뿐만 아니라 펄스 간격을 제어할 수 있도록 한다. 최소의 사망률과 함께 높은 형질 감염 효율을 위한 이상적인 조건에 도달하기 위해 이를 매개변수 모두를 변형시킬 수 있다. 일부 경우에, 전기천공 펄스 전압은 형질 감염 효율 및/또는 세포 생존 능력을 최적화하기 위해 변화될 수 있다. 일부 경우, 전기천공 펄스의 수는 형질 감염 효율 및/또는 세포 생존 능력을 최적화하기 위해 변화될 수 있다. 일부 경우에, 전기천공의 개시 세포 밀도는 형질 전환 효율 및/또는 세포 생존 능력을 최적화하기 위해 변화될 수 있다.

[0136] 따라서, TCR, 바람직하게는 가공된 TCR을 포함하거나 발현하는 세포, 바람직하게는 T 세포, 보다 바람직하게는 가공된 T 세포가 제공되고, 상기 TCR 또는 가공된 TCR은 다음을 포함한다:

[0137] - CDR3 영역을 포함하는 δ T-세포 수용체 쇄 또는 이의 부분으로서, 상기 δ T-세포 수용체 쇄 또는 이의 부분이 아미노산 서열로 표시되고, 상기 아미노산 서열이 서열번호 3 및 6 내지 237의 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 60% 서열 동일성 또는 유사성을 포함하는, δ T-세포 수용체 쇄 또는 이의 부분 및/또는

[0138] - CDR3 영역을 포함하는 γ T-세포 수용체 쇄 또는 이의 부분으로서, 상기 γ T-세포 수용체 쇄 또는 이의 부분이 아미노산 서열로 표시되고, 상기 아미노산 서열이 서열번호 2 및 238 내지 428의 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 60% 서열 동일성 또는 유사성을 포함하는, γ T-세포 수용체 쇄 또는 이의 부분. 바람직하게는, 동일성은 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100%이다.

치료

[0140] 효과적인 입양 세포 전달-기반 면역요법(ACT)이 암(예: 전이성 암) 환자를 치료하는 데 유용할 수 있다. 일부 경우에, ACT를 또한 사용하여 바이러스 감염을 치료할 수 있다. 감마-델타 TCR과 같은 외인성 TCR을 발현하는 하나 이상의 가공된 T 세포를 수령자에게 이식하는 단계를 포함하는, 수령자의 질환(예: 암 또는 바이러스 감염)을 치료하는 방법이 본원에 기재될 수 있다. 일부 경우에, 바이러스 감염은 암, 예를 들어, 인간 유두종 바이러스(HPV), 사이토메갈로바이러스(CMV), 엡스타인-바 바이러스(EBV), B형 간염(HBV) 및 C형 간염(HCV), 카포시 육종 관련 포진 바이러스(KSHV), 인간 T-림프구영양성 바이러스-1(HTLV), 메르켈 세포 폴리오마바이러스(MCV), 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 등을 유도한다. 본원에 개시된 조성물은 전술한 바이러스 감염 중 어느 하나에 감염된 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0141] 대상체 항-HLA-A^{*}24:02 가공된 T 세포는 약제학적 약물로 제형화될 수 있고, 질환, 예를 들어, 암으로 진단된, 이를 필요로 하는 인간 또는 포유동물을 치료하는 데 사용될 수 있다. 대상체 항-HLA-A^{*}24 가공된 T 세포는 약제학적 약물로 제형화될 수 있고, 바이러스 감염으로 진단된, 이를 필요로 하는 인간 또는 포유동물을 치료하는

데 사용될 수 있다. 이러한 약제학적 약물은 하나 이상의 화학요법제 또는 화학요법 화합물과 함께 인간 또는 포유동물에게 공투여될(co-administered) 수 있다. 용어 "약제학적 약물"은 용어 "약제학적 조성물" 또는 "약물"로 대체될 수 있다.

[0142] HLA-A^{*}24:02 특이적 γ δ TCR을 발현하도록 가공된 α β T 세포와 같은 가공된 T 세포 집단은 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 대상체에게 투여하기 위해 제형화될 수 있다. 가공된 세포의 집단을 포함하는 제형은 약제학적으로 허용되는 부형제(들)를 포함할 수 있다. 제형에 포함된 부형제는, 예를 들어, 사용된 T 세포의 부분모집단 및 투여 방식에 따라 상이한 목적을 가질 것이다. 일반적으로 사용되는 부형제의 예로는 제한 없이 생리식염수, 완충 식염수, 텍스트로스, 주사용수, 글리세롤, 에탄올 및 이들의 조합, 안정화제, 가용화제 및 계면활성제, 완충제 및 방부제, 긴장성 제제, 벌크화제 및 윤활제를 포함한다. 가공된 세포의 집단을 포함하는 제형은 임의의 비인간 성분, 예를 들어, 동물 혈청의 부재하에 제조되고 배양될 수 있다. 제형은 가공된 세포의 하나의 집단, 또는 가공된 세포의 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 이상의 집단을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제형은 가공된 세포의 하나의 집단, 또는 가공된 세포의 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 이상의 집단을 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 외인성 수용체가 세포에서 발현될 수 있다. 다른 경우에, 각각 다른 외인성 수용체를 발현하는 두 개의 세포 집단이 단일 제형으로 배합된다.

[0143] 본원에 기재된 제형은 항산화제, 금속 칼레이트제, 티올 함유 화합물 및 기타 일반적인 안정화제로부터 이점을 얻을 수 있다. 이러한 안정화제의 예는 (a) 약 0.5% 내지 약 2% w/v 글리세롤, (b) 약 0.1% 내지 약 1% w/v 메티오닌, (c) 약 0.1% 내지 약 2% w/v 모노티오글리세롤, (d) 약 1mM 내지 약 10mM EDTA, (e) 약 0.01% 내지 약 2% w/v 아스코르브산, (f) 0.003% 내지 약 0.02% w/v 폴리소르베이트 80, (g) 0.001% 내지 약 0.05% w/v 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 텍스트란 살레이트, (k) 사이클로텍스트란, (l) 펜토산 폴리설페이트 및 다른 헤파리노이드, (m) 마그네슘 및 아연과 같은 2가 양이온; 또는 (n) 이들의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0144] 일부 경우에, 결합제가 사용될 수 있다. 결합제는 응집성을 부여할 수 있으며, 예를 들어, 알긴산 및 이의 염; 셀룰로스 유도체, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스(예: Methocel®), 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스(예: Klucel®), 에틸셀룰로스(예: Ethocel®) 및 미세 결정성 셀룰로스(예: Avicel®); 미세결정성 텍스트로스; 아밀로스; 규산마그네슘알루미늄; 다당류 산; 벤토나이트; 젤라틴; 폴리비닐파리돈/비닐 아세테이트 공중합체; 크로스포비돈; 포비돈; 전분; 예비젤라틴화 전분; 트라가칸트, 텍스트란, 당, 예를 들어, 수크로스(예: Dipac®), 글로코스, 텍스트로스, 당밀, 만니톨, 소르비톨, 크실리톨(예: Xylitol®) 및 락토스; 천연 또는 합성 검, 예를 들어, 아카시아, 트라가칸트, 가티 검, 이사 폴 껌질의 점액, 폴리비닐파리돈(예: Polyvidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10), 낙엽송 아라보갈락탄, Veegum®, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 나트륨 알기네이트 등을 포함한다.

[0145] "담체" 또는 "담체 물질"은 약제에 임의의 통상적으로 사용되는 부형제를 포함하고, 본원에 개시된 화합물, 예를 들어, 화합물 이브루티닙 및 항암제와의 호환성, 목적하는 투여 형태의 방출 프로파일 특성에 기초하여 선택되어야 한다. 예시적인 담체 물질은, 예를 들어, 결합제, 혼탁화제, 봉해제, 충전제, 계면활성제, 가용화제, 안정화제, 윤활제, 습윤제, 희석제 등을 포함한다. "약제학적으로 적합한 담체 물질"은 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 칼슘 글리세로포스페이트, 칼슘 락테이트, 말토텍스트란, 글리세린, 규산마그네슘, 폴리비닐파리돈(PVP), 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 나트륨 카제이네이트, 대두 레시틴, 타우로콜산, 포스포티딜콜린, 염화나트륨, 인산삼칼륨, 인산이칼륨, 셀룰로스 및 셀룰로스 접합체, 당 나트륨 스테아로일 락틸레이트, 카라기난, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 예비젤라틴화 전분 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 문헌[참조: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]을 참조한다.

[0146] "분산제" 및/또는 "점도 조절제"는 액체 배지 또는 과립화 방법 또는 혼합 방법을 통해 약물의 확산 및 균질성을 조절하는 물질을 포함한다. 일부 구현예에서, 이들 약제는 또한 코팅 또는 침식 매트릭스의 유효성을 촉진 한다. 예시적인 확산 촉진제/분산제는, 예를 들어, 친수성 중합체, 전해질, Tween® 60 또는 80, PEG, 폴리비닐파리돈(PVP; Plasdone®으로 상업적으로 공지됨) 및 탄수화물계 분산제, 예를 들어, 하이드록시프로필 셀룰로스(예: HPC, HPC-SL 및 HPC-L), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(예: HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M 및

HPMC K100M), 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트(HPMCAS), 비결정성 셀룰로스, 규산마그네슘알루미늄, 트리에탄올아민, 폴리비닐 알콜(PVA), 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 에틸렌 옥사이드 및 포름알데히드를 갖는 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 중합체(티록사폴로서 공지되기도 함), 폴록사머(예: Pluronics F68®, F88® 및 F108®, 이는 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체임); 및 폴록사민(예: Tetronic 908®, 폴록사민 908®로서 공지되기도 함, 이는 프로필렌 옥사이드 및 에틸렌 옥사이드의 에틸렌디아민으로의 순차적 첨가로부터 유도되는 4작용성 블록 공중합체임(BASF Corporation, Parsippany, NJ)), 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S-630), 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜은 약 300 내지 약 6000, 또는 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400의 분자량을 가질 수 있다), 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 나트륨 알기네이트, 겸, 예를 들어, 겸 트라가칸트 및 겸 아카시아, 구아 겸, 크산탄 겸을 포함하는 크산탄, 당, 셀룰로스, 예를 들어, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 나트륨 알기네이트, 폴리에톡실화 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈, 카보머, 폴리비닐 알콜(PVA), 알기네이트, 키토산 및 이들의 조합을 포함한다. 가소제, 예를 들어, 셀룰로스 또는 트리에틸셀룰로스도 또한 분산제로서 사용될 수 있다. 리포졸 분산액 및 자기 유화 분산액에 특히 유용한 분산제는 디미리스토일 포스파티딜 콜린, 계란의 천연 포스파티딜콜린, 계란의 천연 포스파티딜 글리세롤, 콜레스테롤 및 이소프로필 미리스테이트이다.

[0147] 가공된 세포의 집단(들)을 포함하는 제형은 당업자에게 공지된 방식 및 기술을 이용하여 대상체에게 투여될 수 있다. 예시적인 방식은 정맥내 주사를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 다른 방식은, 제한 없이, 종양내, 피내, 피하(S.C., s.q., sub-Q, 하이포), 근육내(i.m.), 복강내(i.p.), 동맥내, 골수내, 심장내, 관절내(관절), 활액낭내(관절 유동 영역), 두개강내, 척수내 및 척수강내(척수)를 포함한다. 제형의 비경구 주사 또는 주입에 유용한 임의의 공지된 장치가 이러한 투여를 수행하기 위해 사용될 수 있다.

[0148] 일부 경우에, 약 5×10^{10} 세포가 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 약 5×10^{10} 세포는 대상체에게 투여되는 세포의 평균량을 나타낼 수 있다. 일부 구현예에서, 약 5×10^{10} 세포가 대상체에서 치료 반응에 영향을 미치는 데 필요하다. 일부 구현예에서, 적어도 약 1×10^6 세포, 적어도 약 2×10^6 세포, 적어도 약 3×10^6 세포, 적어도 약 4×10^6 세포, 적어도 약 5×10^6 세포, 적어도 약 6×10^6 세포, 적어도 약 6×10^6 세포, 적어도 약 8×10^6 세포, 적어도 약 9×10^6 세포, 적어도 약 1×10^7 세포, 적어도 약 2×10^7 세포, 적어도 약 3×10^7 세포, 적어도 약 4×10^7 세포, 적어도 약 5×10^7 세포, 적어도 약 6×10^7 세포, 적어도 약 6×10^7 세포, 적어도 약 8×10^7 세포, 적어도 약 9×10^7 세포, 적어도 약 1×10^8 세포, 적어도 약 2×10^8 세포, 적어도 약 3×10^8 세포, 적어도 약 4×10^8 세포, 적어도 약 5×10^8 세포, 적어도 약 6×10^8 세포, 적어도 약 6×10^8 세포, 적어도 약 8×10^8 세포, 적어도 약 9×10^8 세포, 적어도 약 1×10^9 세포, 적어도 약 2×10^9 세포, 적어도 약 3×10^9 세포, 적어도 약 4×10^9 세포, 적어도 약 5×10^9 세포, 적어도 약 6×10^9 세포, 적어도 약 6×10^9 세포, 적어도 약 8×10^9 세포, 적어도 약 9×10^9 세포, 적어도 약 1×10^{10} 세포, 적어도 약 2×10^{10} 세포, 적어도 약 3×10^{10} 세포, 적어도 약 4×10^{10} 세포, 적어도 약 5×10^{10} 세포, 적어도 약 6×10^{10} 세포, 적어도 약 6×10^{10} 세포, 적어도 약 8×10^{10} 세포, 적어도 약 9×10^{10} 세포, 적어도 약 1×10^{11} 세포, 적어도 약 2×10^{11} 세포, 적어도 약 3×10^{11} 세포, 적어도 약 4×10^{11} 세포, 적어도 약 5×10^{11} 세포, 적어도 약 6×10^{11} 세포, 적어도 약 6×10^{11} 세포, 적어도 약 8×10^{11} 세포, 적어도 약 9×10^{11} 세포 또는 적어도 약 1×10^{12} 세포. 예를 들어, 5×10^{10} 세포가 대상체에게 투여될 수 있다. 다른 예에서, 3×10^6 세포에서 출발하여 세포는 약 5×10^{10} 세포로 확장하여 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 경우에, 세포는 치료에 충분한 수로 확장된다. 예를 들어, 5×10^7 세포는 신속하게 확장되어 치료적 사용에 충분한 수를 생성할 수 있다. 일부 경우에, 치료적 사용에 충분한 수는 5×10^{10} 일 수 있다. 임의의 수의 세포를 치료적 사용을 위해 주입할 수 있다. 예를 들어, 대상체는 1×10^6 내지 5×10^{12} 사이의 세포 수를 주입할 수 있다. 일부 구현예에서, 치료적 반응에 영향을 미치기 위해 필요한 가공된 세포의 양을 계산하는 것은 세포의 생존 능력 및/또는 감마-델타 TCR이 알파-베타 T 세포와

같은 세포의 계놈에 통합되는 효율을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 치료적 반응에 영향을 미치기 위해, 대상체에게 투여된 세포는 살아 있는 세포일 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체에서 치료적 반응을 수행하기 위해, 적어도 약 95%, 적어도 약 90%, 적어도 약 85%, 적어도 약 80%, 적어도 약 75%, 적어도 약 70% 이상, 적어도 약 65%, 적어도 약 60%, 적어도 약 55%, 적어도 약 50%, 적어도 약 45%, 적어도 약 40%, 적어도 약 35%, 적어도 약 30%, 적어도 약 25%, 적어도 약 20%, 적어도 약 15%, 적어도 약 10%의 세포는 살아 있는 세포이다. 일부 구현예에서, 대상체에서 치료적 반응에 영향을 미치기 위해, 대상체에게 투여된 세포는 세포의 계놈에 성공적으로 통합된 하나 이상의 도입유전자를 갖는 세포일 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체에서 치료적 반응을 수행하기 위해, 적어도 약 95%, 적어도 약 90%, 적어도 약 85%, 적어도 약 80%, 적어도 약 75%, 적어도 약 70%, 적어도 약 65%, 적어도 약 60%, 적어도 약 55%, 적어도 약 50%, 적어도 약 45%, 적어도 약 40%, 적어도 약 35%, 적어도 약 30%, 적어도 약 25%, 적어도 약 20%, 적어도 약 15%, 적어도 약 10%의 세포는 세포의 계놈에 성공적으로 통합된 하나 이상의 TCR을 갖는다.

[0149] 일부 경우에, 대상체는 외인성 감마-델타 TCR를 발현하는 가공된 T 세포가 투여될 수 있고, 여기서 투여될 수 있는 외인성 감마-델타 TCR을 발현하는 가공된 T 세포는 약 1 내지 약 35일령일 수 있다. 예를 들어, 투여된 세포는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 또는 최대 약 40일령일 수 있다. 가공된 T 세포의 나이는 자극 시간으로부터 고려될 수 있다. 가공된 세포의 나이는 성분채집의 시간으로부터 고려될 수 있다. 가공된 세포의 나이는 형질 도입 시간으로부터 고려될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체에게 투여될 수 있는 가공된 세포는 약 10일 내지 약 14일 또는 약 20일령이다. 일부 경우에, 가공된 세포의 "나이"는 텔로머의 길이에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, "젊은" 세포는 "고갈된" 세포 또는 "오래된" 세포보다 긴 텔로머 길이를 가질 수 있다. 특정 이론에 결부되지 않고, 면역 반응성 세포는 배양물에서 주당 약 0.8kb의 추정된 텔로머 길이를 손실하고, 젊은 세포 배양물은 약 44일령 면역 반응성 세포보다 약 1.4kb 더 긴 텔로머를 가질 수 있다고 간주될 수 있다. 특정 이론에 결부되지 않고, 더 긴 텔로머 길이는 환자의 양성의 객관적 임상 반응 및 생체내에서 세포의 지속성과 관련될 수 있다고 믿어진다.

[0150] 일부 경우에, 세포는 핵산(예: 유전자 또는 cDNA)으로 형질감염된 대상체 유기체로부터 단리되고, 대상체로 역으로 재주입된다.

[0151] 본원에 개시된 방법은 이식을 포함할 수 있다. 이식은 외인성 $\gamma\delta$ TCR을 발현하는 T 세포를 포함한 세포 생성물의 입양 이식을 지칭할 수 있다. 이식은 자가 이식, 동종 이식, 이종 이식 또는 임의의 기타 이식일 수 있다. 예를 들어, 이식은 이종 이식일 수 있다. 이식은 또한 동종 이식일 수 있다.

[0152] 이식 전, 후 및/또는 이식 동안 세포(예: 가공된 세포 또는 가공된 1차 T 세포)는 기능적일 수 있다. 예를 들어, 이식된 세포는 이식 후 적어도 또는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100일 동안 기능적일 수 있다. 이식된 세포는 이식 후 적어도 또는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월 동안 기능적일 수 있다. 이식된 세포는 이식 후 적어도 또는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 또는 30년 동안 기능적일 수 있다. 일부 경우에, 이식된 세포는 수령자의 평생 동안 기능적일 수 있다.

[0153] 또한, 이식된 세포는 이들의 정상적인 의도된 기능의 100%로 기능할 수 있다. 정상적인 의도된 기능은 가공된 세포를 조작되지 않은 대조군 세포와 비교하여 측정할 수 있다. 예를 들어, IL-2와 같은 사이토카인의 수준은 ELISA 검정에 의해 검출될 수 있고, 가공된 집단과 가공되지 않은 집단 사이에서 비교될 수 있다. 이식된 세포는 그들의 정상적인 의도된 기능의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 최대 약 100% 기능한다. 이식된 세포는 또한 그들의 정상적인 의도된 기능의 100% 이상 기능 할 수 있다. 예를 들어, 이식된 세포는 그들의 정상적인 의도된 기능의 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 또는 최대 약 5000% 기능할 수 있다. 정상적인 의도된 기능 이상으로 기능하는 이식된 세포는 일부 경우에 사이토카인 생산의 초생리학적 수준을 가질 수 있다. 다른 경우에, 정상 세포 이상으로 기능하는 이식된 세포는 지속성 또는 확장을 증가시킬 수 있다.

[0154] 이식은 임의 유형의 이식에 의한 것일 수 있다. 부위는 간 피막하 공간, 맹장 피막하 공간, 신장 피막하 공간, 장막, 위 또는 장 피막하, 소장 혈관 세그먼트, 정맥 낭, 고환, 뇌, 비장 또는 각막을 포함할 수 있지만, 이에

한정되지 않는다. 예를 들어, 이식은 괴막하 이식일 수 있다. 이식은 또한 근육내 이식일 수 있다. 이식은 내분 이식일 수 있다. 일부 경우에, 가공된 세포는 종양에 직접 주입된다.

[0155] 일부 경우에, 대상체는 면역억제 요법을 받을 수 있다. 면역억제 요법은 세포 생성물의 동종 이계 주입을 동반 할 수 있다. 다른 경우에, 면역억제를 수행하여 가공된 T 세포와 같은 세포 생성물의 성능을 향상시킬 수 있다.

[0156] 일부 경우에, 숙주 림프구 감소증은 가공된 세포의 확장을 촉진시킬 수 있다. 한편, 림프구 감소증은 다가오는 입양 전달 세포를 위한 "공간"을 생성할 수 있고, 다른 한편으로 림프구 감소증은 그들의 항상성 확장을 유도할 수 있다. 후자의 효과는 내인성 조절 T 세포의 화학요법 제거를 통해 매개될 수 있으며, 이는 가공된 T 세포와 같은 이펙터 세포 확장을 제한할 수 있는 억제성 사이토카인(예: TGF- β 및 IL-10)을 일반적으로 분비할 수 있다. 일부 경우에, 림프구 감소 치료는 생체내 가공된 T 세포의 확장을 림프구 감소 치료 없이 가공된 세포에 의한 치료에 비해 약 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 11배, 12배, 13배, 14배, 15배, 16배, 17배, 18배, 19배 또는 최대 20배까지 향상시킬 수 있다.

[0157] 추가로, 통상적으로 제한량으로 존재할 수 있는 IL-7 및 IL-15와 같은 T 세포 성장 항상성 사이토카인은 림프 조혈 간질 세포에 의한 낮은 경쟁 및 증가된 생산으로 인해 용이하게 이용 가능해질 수 있다. 따라서, 가공된 세포 생성물의 주입 이전에 림프구 감소의 유도는 대상체를 치료할 때 가공된 세포의 효능을 증가시키기 위해 수행될 수 있다. 일부 경우에, 림프구 감소 치료는 종양 감소 또는 조절에 의해 측정된 항종양 효능을 림프구 감소 치료 없는 치료에 비해 약 10% 내지 약 100%까지 개선시킬 수 있다. 예를 들어, 림프구 감소 치료는 림프 구 감소 치료 없는 치료에 비해 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 최대 100%까지 항종양 효능을 개선시킬 수 있다.

[0158] 항-HLA-A^{*}24 세포는 세포독성제/항신생물제 및 항혈관형성제를 포함하는 다른 항종양제와 함께 투여될 수 있다.

[0159] 일부 경우에, γ δ T 세포 및 그들의 세포 리간드 사이의 상호작용을 간섭하는 것이 염증성 탈수초성 질환을 진단 및 조절하는데 사용될 수 있다(참조: Chien *et al.*, 2005, US2005/0255105). 세포 리간드는 비고전적 및 고전적 MHC 분자 둘 다, 비-단백질 리간드 등을 포함할 수 있다. γ δ T 세포와 HLA-A^{*}24 발현 세포와 같은 표적 사이의 상호 작용을 파괴하여 치료 관련 독성을 감소시키는 방법이 본원에 기재될 수 있다. 일부 경우에, 본원에 기재된 조성물로 치료된 대상체는 독성을 발달시킬 수 있다. 대상체에게 투여된 가공된 세포를 폐기하고 제거하기 위한 다수의 방식이 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 항체는 가공된 세포에 결합하기 위해 도입될 수 있다. 항체는 투여 후 폴리펩티드 작제물의 결합을 억제할 수 있다. 예를 들어, 치료 관련 독성을 감소시키기 위해 제공된 항체는 항체를 중화시키거나 차단할 수 있다. 다른 경우에, "자살" 또는 "제거" 유전자를 통한 변형된 세포의 비특이적 면역 억제 또는 선택적 고갈이 치료 관련 독성을 폐기하기 위해 수행될 수 있다. 예를 들어, 항-HLA-A^{*}24를 코딩하는 다중 핵산은 또한 유도성 Fas 또는 카스파제 9와 같은 자살 유전자를 코딩 할 수 있다. 독성을 감소시키는 방법은 항체 또는 이의 일부를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 다른 경우에, 항체는 세포상의 γ δ TCR에 결합하고 그 세포가 표적에 결합하는 것을 억제할 수 있다. 예를 들어, 질환 또는 감염은 FE11 또는 FE11-유사 수용체와 같은 세포 수용체에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 일부의 투여로 치료될 수 있다. 일부 경우에, 수용체에 대한 항체의 결합은 수용체를 중화 또는 차단할 수 있고, 수용체 대 이의 리간드의 결합과 관련된 독성을 예방할 수 있다. 일부 경우에, 대상체의 독성은 사이토카인 방출 증후군(CRS) B-세포 무형성 및 종양 용해 증후군(TLS) 중 적어도 하나일 수 있다. CRS는 T 세포 참여 및 증식과 관련된 IL-10, IL-6 및 IFN- γ 와 같은 사이토카인 상승으로 인한 염증성 증상의 수준에 의해 검출될 수 있다. 대부분의 대상체에서, CRS 증상은 발열 및 근육통과 함께 경미하고 독감 유사하다. 그러나, 일부 대상체는 혈관 누출, 저혈압, 폐부종 및 응고병증과 같은 심한 염증성 증후군을 경험하여 다기관계 부전 및 사망을 초래할 수 있다. 일부 경우에, CRS 대상체는 또한 상승된 IL-6을 가질 수 있다. 일부 경우에, 항-IL-6 치료가 투여될 수 있다.

[0160] 외인성 γ δ TCR을 발현하는 가공된 T 세포의 투여와 같은 입양 면역요법의 효능은 다중 방식을 사용하여 평가될 수 있다. 효능은 HLA-A^{*}24-양성 종양과 같은 종양이 조절, 감소 또는 제거되는 정도일 수 있는 항종양 효능을 지칭할 수 있다. 치료 효능은 또한 가공된 세포 확장, 지속성, 종양 표적화 및 임의의 이들 조합을 지칭할 수 있다.

[0161] 항-HLA-A^{*}24 T 세포 요법과 같은 입양 세포 요법을 투여할 수 있는 대상체는 주입 동안, 주입 직후 또는 주입

후 수년까지 평가할 수 있다. 예를 들어, 치료된 대상체는 대상체의 삶의 질이에 대해 약 1일 동안 평가를 위해 클리닉으로 돌아갈 수 있다. 치료된 대상체는 가공된 세포 생성물의 초기 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 60, 70, 80 또는 최대 90년 후에 평가될 수 있다. 일부 경우에, 평가 스케줄은 매일 모니터링, 매주 모니터링, 매월 모니터링 또는 매년 모니터링을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 대상체는 임상적으로 지시된 바와 같이 보다 빈번히 관찰될 수 있다. 평가는 신체 검사, 화학 평가, 완전한 혈구 수, 갑상선 판, 독성 평가, 신체 부위의 컴퓨터 단층 촬영(CT) 스캔, 성분채집 및 임의의 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0162] 일부 경우에, 성분채집은 가공된 세포 주입액의 투여 전 및 투여 후 약 1주 내지 약 10주 후에 수행될 수 있다. 다른 시점에서, 대상체의 말초 혈액 림프구(PBL)는 피콜 구배 상의 원심분리를 사용하는 정제에 의해 전혈로부터 수득될 수 있다. 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)의 분취량은 세포 기능의 면역학적 모니터링을 위해 동결보존될 수 있다. 일부 경우에, 다양한 시험은 특정 용해(specific lysis) 및 사이토카인 방출, 대사 작용 및 생체 에너지 연구(해마 사용), 사이토카인 생산의 세포내 FACS, ELISA-스팟 검정 및 가공된 세포 생성물의 면역학적 연관성을 평가하는데 사용될 수 있는 림프구 부분집합 분석을 포함할 수 있다. 일반적으로, 이러한 검정에서 약 2 내지 약 3배 차이는 진정한 생물학적 차이를 나타낼 수 있다. 일부 경우에, 시험관내 검정 활성의 약 1배, 약 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 최대 약 5배의 차이는 가공된 세포가 가공되지 않은 세포와 비교될 때 치료 효능을 나타낼 수 있다.

[0163] 일부 경우에, 가공된 T 세포를 이용하는 입양 면역요법은 컴퓨터 단층 촬영 (CT) 스캔 또는 MRI에 의해 측정된 바와 같이 종양 크기를 적어도 30%까지 감소시킬 수 있다. 가공된 세포 치료는 종양 크기를 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 최대 약 100%까지 감소시킬 수 있다. 가공된 세포 치료는 CT 스캔으로 측정한 종양을 제거할 수 있다. 일부 경우에, 항-HLA-A^{*}24:02 면역 반응성 세포 치료는 컴퓨터 단층 촬영 (CT) 스캔으로 측정한 종양 병변 직경의 기준 측정에서 10% 미만의 변화로 측정된 종양 크기를 안정화시킬 수 있다. 예를 들어, 종양은 항 HLA-A24:02 면역반응성 세포 투여 후 크기가 확장되지 않을 수 있다. 일부 경우에, 안정화는 전처리 측정과 비교하여 종양 크기의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1% 미만 변화로 간주될 수 있다.

[0164] 일부 경우에, 항-HLA-A^{*}24:02 면역반응성 세포 효능은 대상체 생존 시간의 관점에서 고려될 수 있다. 예를 들어, 항-HLA-A24:02 T 세포와 같은 항-HLA-A24 면역반응성 세포로 처리된 대상체는 처리되지 않은 대상체 또는 다른 요법으로 치료된 대상체보다 오래 생존할 수 있다.

[0165] 치료 반응은 고형 종양의 개정된 반응 평가 기준 (RECIST) 지침(버전 1.1)에 의해 제안된 국제 기준을 사용하여 평가할 수 있다. 악성 림프절의 경우 종양 병변의 최대 직경 (1차원 측정)과 최단 직경의 변화는 RECIST 기준에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 측정 가능한 병변은 흉부 x-선 촬영에서 > 20mm, CT 스캔에서 > 10mm, 또는 임상 시험에 의한 캘리퍼스로 > 10mm로서 적어도 1차원(기록될 최장 직경)으로 정확하게 측정될 수 있는 것들로서 정의된 것들일 수 있다. 병리학적으로 확대되고 측정가능한 것으로 간주되기 위해, 림프절은 CT 스캔에 의해 평가될 때 단축에서 > 15mm일 수 있다. 작은 병변 (최장 직경 < 10mm 또는 10 이상 내지 15mm 미만의 단축을 갖는 병리학적 림프절)을 포함하여 다른 모든 병변 (또는 질환 부위)은 측정 불가능한 질환으로 간주될 수 있다. 뼈 병변, 연수막 질환, 복수, 늑막/심낭 삼출액, 임파선염 진피/폐렴, 염증성 유방 질환은 측정 불가능한 것으로 간주될 수 있다.

[0166] 기관 당 최대 2개 이하의 병변 및 모든 관련 기관을 대표하는 총 5개의 병변의 모든 측정 가능한 병변을 표적 병변으로 동정하고 기준에서 기록하고 측정할 수 있다. 표적 병변은 그들의 크기(최장 직경을 갖는 병변)를 기준으로 선택하고, 모든 관련 기관을 대표할 수 있으며, 또한 그 자체를 재현 가능한 반복 측정에 제공하는 것들이어야 한다. 이는 경우에 따라 가장 큰 병변이 재현가능하게 측정될 수 있는 다음으로 큰 병변이 선택되어야 하는 상황인 재현 가능한 측정에 그 자체를 제공하지 않는 경우일 수도 있다. 모든 표적 병변에 대한 직경(비결절성 병변에 대해 최장, 결절 병변에 대해 단축)의 합을 계산하여 기준 합 직경으로 보고할 수 있다. 림프절이 합에 포함되어야 하는 경우, 단축 만이 합에 첨가될 수 있다. 기준 합 직경은 질환의 측정가능한 치수에서 임의의 객관적인 종양 퇴화를 추가로 특성화하기 위한 기준으로 사용될 것이다.

[0167] 일부 경우에, 임상적 병변은 그것이 캘리퍼스(예: 피부 결절)를 사용하여 평가될 때 표피상(예: 피부 결절 및 감지가능한 림프절) 및 약 10mm 직경일 수 있는 경우 측정가능한 것으로 간주될 수 있다. 캘리퍼스가 병변을 측정하는 데 사용될 수 없는 경우, CT 스캔 또는 MRI가 사용될 수도 있다. 일부 경우에, CT 스캔은 약 5mm 이

하의 조직의 슬라이스를 생성할 수 있다. CT 스캔은 일부 경우에 5mm, 4mm, 3mm, 2mm, 1mm 또는 0.5mm 스캔 두께를 가질 수 있다. CT 스캔의 슬라이스 두께가 5mm보다 큰 경우, 측정 가능한 병변의 최소 크기는 슬라이스 두께의 2배일 수 있다. 일부 경우에, MRI를 또한 수행하여 대상체를 평가할 수 있다. 이상적으로, 동일한 유형의 스캐너가 사용되어야 하고, 치료 효능을 결정할 때 이미지 획득 프로토콜은 이전 스캔에 가능한 한 근접하게 따라야 한다. 가능한 경우, 신체 스캔은 호흡 유지 스캐닝 기술로 수행되어야 한다. 일부 경우에, 플루오로데옥시글루코스(FDG)-포지트론 방출 단층 촬영(PET)을 사용하여 치료 효능을 측정할 수 있다.

[0168] 일단 대상체가 평가되면, 표적 병변은 안정한 질환(SD), 진행성 질환(PD), 부분 반응(PR) 및/또는 완전 반응(CR)으로 분류될 수 있다. SD는 가장 작은 직경의 합을 기준으로 취하여, PR의 자격을 얻기에 충분한 수축으로 간주되지 않고, PD의 자격을 얻기에 충분한 증가로 간주되지도 않을 수 있다. PD는 최저 합(이는 그것이 최저 일 수 있는 경우 기준 합을 포함할 수 있다)을 기준으로 취하여, 표적 병변의 직경의 합의 적어도 20% 증가로 간주될 수 있다. 일부 경우에, 약 20%의 상대적인 증가 이외에, 합은 또한 적어도 약 5mm의 절대 증가를 입증해야 한다. PR은 직경의 기준 합을 기준으로 취하여, 표적 병변의 직경의 합의 적어도 약 30% 증가일 수 있다. CR은 표적 병변의 제거일 수 있다.

[0169] 키트(kit)

[0170] 본원에 기재된 폴리펩티드 작제물을 포함하는 키트가 본원에 개시될 수 있다. 암, 병원체 감염, 면역 장애의 치료 또는 예방용 키트도 또한 본원에 개시될 수 있다. 본원에 기재된 조성물을 포함하는 키트는 출기 세포 또는 고형 장기 이식을 받은 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다. 하나의 구현예에서, 키트는 단위 투여 형태로 감마-델타 T 세포 조성물의 유효량을 함유하는 치료적 또는 예방적 조성물을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는 감마-델타 T 세포의 치료적 조성물을 함유할 수 있는 멸균 용기를 포함하고; 이러한 용기는 박스, 앰플, 병, 바이알, 튜브, 백, 파우치, 블리스터-팩 또는 당업계에 공지된 다른 적합한 용기 형태일 수 있다. 이러한 용기는 플라스틱, 유리, 라미네이트 페이퍼(laminated paper), 금속 호일, 또는 약물을 보유하기에 적합한 다른 재료로 제조될 수 있다. 일부 경우에, 감마-델타 T 세포는 암, 병원체 감염, 면역 장애 또는 동종 이식체를 갖거나 발병 위험이 있는 대상체에게 세포를 투여하기 위한 지침과 함께 제공될 수 있다. 지침은 일반적으로 암, 병원체 감염, 면역 장애를 치료 또는 예방하기 위해 조성물의 사용에 대한 정보를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 키트는 약 1×10^4 세포 내지 약 1×10^{12} 세포를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 키트는 적어도 약 1×10^5 세포, 적어도 약 1×10^6 세포, 적어도 약 1×10^7 세포, 적어도 약 4×10^7 세포, 적어도 약 5×10^7 세포, 적어도 약 6×10^7 세포, 적어도 약 6×10^7 세포, 적어도 약 8×10^7 세포, 적어도 약 9×10^7 세포, 적어도 약 1×10^8 세포, 적어도 약 2×10^8 세포, 적어도 약 3×10^8 세포, 적어도 약 4×10^8 세포, 적어도 약 5×10^8 세포, 적어도 약 6×10^8 세포, 적어도 약 6×10^8 세포, 적어도 약 8×10^8 세포, 적어도 약 9×10^8 세포, 적어도 약 1×10^9 세포, 적어도 약 2×10^9 세포, 적어도 약 3×10^9 세포, 적어도 약 4×10^9 세포, 적어도 약 5×10^9 세포, 적어도 약 6×10^9 세포, 적어도 약 6×10^9 세포, 적어도 약 8×10^9 세포, 적어도 약 9×10^9 세포, 적어도 약 1×10^{10} 세포, 적어도 약 2×10^{10} 세포, 적어도 약 3×10^{10} 세포, 적어도 약 4×10^{10} 세포, 적어도 약 5×10^{10} 세포, 적어도 약 6×10^{10} 세포, 적어도 약 8×10^{10} 세포, 적어도 약 9×10^{10} 세포, 적어도 약 1×10^{11} 세포, 적어도 약 2×10^{11} 세포, 적어도 약 3×10^{11} 세포, 적어도 약 4×10^{11} 세포, 적어도 약 5×10^{11} 세포, 적어도 약 6×10^{11} 세포, 적어도 약 8×10^{11} 세포, 적어도 약 9×10^{11} 세포, 또는 적어도 약 1×10^{12} 세포를 포함할 수 있다. 예를 들어, 약 5×10^{10} 세포가 키트에 포함될 수 있다. 다른 예에서, 키트는 3×10^6 세포를 포함할 수 있으며; 세포는 약 5×10^{10} 세포로 확장되어 대상체에게 투여될 수 있다.

[0171] 일부 경우에, 키트는 동종 이계 세포를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 키트는 게놈 변형을 포함할 수 있는 세포를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 키트는 "기성품(off-the-shelf)" 세포를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 키트는 임상 사용을 위해 확장될 수 있는 세포를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 키트는 연구 목적을 위한 내용물을 함유할 수 있다.

[0172] 일부 경우에, 지침은 다음 중 적어도 하나를 포함한다: 치료제의 설명; 종양 형성, 병원체 감염, 면역 장애 또는 이의 증상의 치료 또는 예방을 위한 투여 스케줄 및 투여; 예방 조치; 경고; 적응증; 금기증(counter-indication)반대-표시; 과다 투여 정보; 이상 반응; 동물 약리학; 임상 연구; 및/또는 참고 문헌. 지침은 용기

상에 직접 인쇄되거나(존재할 경우), 또는 라벨로서 용기에 부착되거나, 또는 별도의 시트, 팝플렛, 카드 또는 폴더로서 용기에 또는 용기와 함께 제공될 수 있다. 일부 경우에, 지침은 감마-델타 T 세포를 화학요법제의 투여 후 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30시간 또는 최대 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일 후에 투여하는 절차를 제공한다. 일부 경우에, 지침은 화학요법제 투여 후 적어도 24시간 후에 감마-델타 T 세포를 투여하는 절차를 제공한다. 가공된 T 세포는 정맥내 주사용으로 제형화될 수 있다. 가공된 T 세포는 주입용으로 제형화될 수 있다. 일부 경우에, 키트는 소아 용량으로 제품을 함유할 수 있다.

[0173] 실시예

[0174] 본 발명은 하기 실험예를 참조하여 추가로 상세하게 기재된다. 이들 실시예는 단지 예시 목적으로 제공되고, 달리 구체화되지 않는 한 제한하는 것을 의도하지 않는다. 따라서, 본 발명은 이하의 실시예에 한정되는 것으로 해석되어서는 안되며, 오히려 본원에 제공된 교시의 결과로서 명백해지는 임의의 변형 및 모든 변형을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0175] 실시예 1: 레트로바이러스 상청액의 생성 및 확인

[0176] PG13 세포(긴팔 원숭이 백혈병 바이러스 슈도타이핑하 패키징 세포주: 아메리칸 타입 컬쳐 컬렉션 CRL-10686)를 형질 도입하는데 사용되는 슈도타입화 일시적 상청액을 생성하는 $\gamma\delta$ TCR 도입유전자를 코딩하는 벡터를 갖는 피닉스 에코 세포주(아메리칸 타입 컬쳐 컬렉션 SD3444). $\gamma\delta$ TCR 도입유전자는 유전자형 항체를 갖는 형질 도입된 PG13 세포에 대한 FACS 분석에 의해 검출된다. 단일 세포 클로닝 후, 각 벡터에 대한 최고 역가 클로닝을 사용하여 마스터 세포 은행을 확립한다. 임상적 사용을 위한 클론은 안전성 시험 및 벡터 서열분석 후에만 방출되어 복제 능력 있는 레트로바이러스를 생산하지 못함을 보장한다. 최종 바이러스 상청액을 -80°C 에서 저장하고 임상적 방출 전에 시험한다. 바이러스 역가의 범위는 6×10^5 내지 1.6×10^6 개 바이러스 입자/mL이다.

[0177] 실시예 2: 외인성 $\gamma\delta$ TCR을 발현하기 위한 세포의 형질 도입

[0178] LeukoPak으로부터 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)의 단리

[0179] 정상 말초 혈액으로부터 수집된 LeukoPak을 본원에서 사용하였다. 혈액 세포를 냉각된 1X PBS를 사용하여 3:1로 희석시켰다. 희석된 혈액을 50mL의 원뿔 중 LYMPHOPREP(Stem Cell Technologies) 15mL에 적가했다. 세포를 브레이크 없이 400 x G에서 25분 동안 회전시켰다. 베찌 코트를 서서히 제거하고, 멸균 원뿔형 용기에 위치시켰다. 세포를 냉각된 1X PBS로 세척하고 400 x G에서 10분 동안 회전시켰다. 상청액을 제거하고, 세포를 배지에 재현탁시키고, 계수하고 동결 배지(45 mL 열 불활성화 FBS 및 5mL DMSO)에서 생존 가능하게 동결시켰다.

[0180] CD3+ T 세포의 단리

[0181] PBMC를 해동하고, 배양 배지(RPMI-1640(페놀 레드 부재), 20% FBS(열 불활성화됨) 및 1X Gluta-MAX)에서 1 내지 2시간 동안 플레이팅했다. 세포를 수집하여 계수하고, 세포 밀도를 5×10^7 세포/mL로 조정하고, 멸균 14mL 폴리스티렌 환자 튜브에 옮겼다. EasySep 인간 CD3 세포 단리 키트(Stem Cell Technologies)를 사용하여, 50 $\mu\text{L}/\text{mL}$ 의 단리 각테일을 세포에 첨가하였다. 혼합물을 피펫팅으로 혼합하고, 실온에서 5분 동안 배양했다. 배양 후, RapidSphere를 30초 동안 와동시키고, 샘플에 50uL/mL로 첨가하고; 피펫팅으로 혼합했다. 혼합물을 4mL 미만의 샘플의 경우 5mL로 마무리하거나 4mL 이상의 샘플의 경우 10mL로 마무리했다. 멸균 폴리스티렌 튜브를 "Big Easy" 자석에 추가하고, 실온에서 3분 동안 배양했다. 자석과 튜브를 한 번의 연속 운동으로 역전시켜 놓축된 세포 혼탁액을 새로운 멸균 튜브에 부었다.

[0182] CD3+ T 세포의 활성화 및 자극

[0183] 단리된 CD3+ T 세포를 계수하고, 24웰 플레이트에서 2×10^6 세포/mL의 밀도로 플레이팅했다. 다이나마그네트(dynamagnet)를 사용하여 0.2% BSA를 갖는 1X PBS로 세척한 후 Dynabeads 인간 T-활성화제 CD3/CD28 비드(Gibco, Life Technologies)를 세포에 3:1(비드:세포) 첨가했다. IL-2(Peprotech)를 300IU/mL의 농도로 첨가하였다. 세포를 48시간 동안 배양한 다음, 다이나마그네트를 사용하여 비드를 제거했다. 세포를 전기천공 또는 뉴클레오패션 전에 추가의 6 내지 12시간 동안 배양했다.

[0184] CD3+ T 세포의 레트로바이러스 형질 도입

[0185] 자극된 T 세포는 재조합 피브로네틴 단편(FN CH-296, Retronectin Takara)으로 예비코팅된 24-웰 플레이트에서 3일까지 형질 도입한다. 레트로바이러스 형질 도입 후, T 세포를 OKT3 항체에 의한 임의의 추가 자극 없이 주당 2회 첨가된 rhIL-2(50 내지 100 U/ml)의 존재하에 생체외 확장시킨다.

[0186] [표 2]

[0187] 본원에 기재된 서열

서열번호	작제물	서열
2	γ -TCR CDR	CATWDRPEIYYKKLF
3	δ -TCR CDR	CALGDSYGGGPLYTDKLIF
4	신호 펩티드를 포함하는 FE11 γ -TCR. 신호 펩티드는 아미노산 1-18에 의해 표시된다.	M G W A L L V L L A F L S P A S Q K S S N L E G G T K S V T R P T R S S A E I T C D L T V I N A F Y I H W Y L H Q E G K A P Q R L L Y Y D V S N S K D V L E S G L S P G K Y Y T H T P R R W S W I L I L R N L I E N D S G V Y Y C A T W D R P E I Y Y K K L F G S

	세포 표면에서 발현된 기능성 단백질은 아미노산 19-309를 포함한다.	G T T L V V T D K Q L D A D V S P K P T I F L P S I A E T K L Q K A G T Y L C L L E K F F P D V I K I H W E E K K S N T I L G S Q E G N T M K T N D T Y M K F S W L T V P E K S L D K E H R C I V R H E N N K N G V D Q E I I F P P I K T D V I T M D P K D N C S K D A N D T L L L Q L T N T S A Y Y M Y L L L L L K S V V Y F A I I T C C L L R R T A F C C N G E K S
5	신호 펩티드를 포함하는 FE11 δ -TCR. 신호 펩티드는 아미노산 1-20에 의해 표시된다. 세포 표면에서 발현된 기능성 단백질은 아미 노산 21-293을 포함한다.	M V F S S L L C V F V A F S Y S G S S V A Q K V T Q A Q S S V S M P V R K A V T L N C L Y E T S W W S Y Y I F W Y K Q L P S K E M I F L I R Q G S D E Q N A K S G R Y S V N F K K A A K S V A L T I S A L Q L E D S A K Y F C A L G D S Y G G G P L Y T D K L I F G K G T R V T V E P R S Q P H T K P S V F V M K N G T N V A C L V K E F Y P K D I R I N L V S S K K I T E F D P A I V I S P S G K Y N A V K L G K Y E D S N S V T C S V Q H D N K T V H S T D F E V K T D S T D H V K P K E T E N T K Q P S K S C H K P K A I V H T E K V N M M S L T V L G L R M L F A K T V A V N F L L T A K L F F L

[0188]

[0189]

[0190]

실시예 3: 면역표현형

[0192] γ -변형된 T 림프구를 CD3, CD4, CD8, CD62L, CD45RA, CD45RO, CCR7 및 CD28(Becton Dickinson)에 대한 모노클로날 항체로 염색한다. 본 발명자들은 4개의 형광 신호에 대한 필터 세트가 장착된 FACScan 유동 세포 측정기(Becton Dickinson)를 사용하여 세포를 분석했다.

[0193]

실시예 4: 세포독성 검정

[0194]

표적 종양 세포를 수거하고, 37°C에서 60분 동안 $50\mu\text{Ci}$ $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ 로 표지화하고, 3회 세척하고, 96-웰 U-바닥 미세역가 플레이트에서 10% FBS로 보충된 $150\mu\text{l}$ IMDM의 최종 용적으로 다수의 이펙터 항-FE11 γ -변형된 T 림프구에 첨가했다. FE11-K562(양성 대조군) 및 K562(음성 대조군)를 발현하는 종양 종양 세포를 사용한다. 37°C 및 5% CO_2 에서 표적 및 이펙터 세포의 4 또는 18시간 배양한 후, $25\mu\text{l}$ 의 상청액을 수거하고 발광 계수기(Topcount-NXT; Packard Instrument Co.)로 측정한다. 삼중 웰의 특정 용해의 평균 백분율은 다음과 같이 계산되었다: 특정 용해 = $[(\text{실험적 방출} - \text{자발적 방출}) / (\text{최대 방출} - \text{자발적 방출})] \times 100$.

[0195]

실시예 5: 증식 검정

[0196]

표적 세포(FE11-K562, FE11+) 또는 대조군 세포(K562, FE11-)에 노출 후 항-FE11 T 세포의 증식은 카복시플루오레세인 석신이미딜 에스테르 희석 검정에 의해 결정된다.

[0197]

형질 도입 1주 후에, 대조군 T 림프구 및 항-FE11 α β T 세포는 $1.5\mu\text{mol/L}$ 카복시플루오레세인 디아세테이트 석신이미딜 에스테르(CFSE; 인비트로겐)로 표지하고, 이펙터-대-표적(E:T) 비 5:1로 조사된 종양 표적(FE11-

K562 및 K562)으로 플레이팅했다. CFSE 희석은 공배양 4일째에 유동 세포 측정법에 의해 CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포에서 측정한다.

[0198] 실시예 6: 본원에 기재된 HLA 형태에 결합하는 폴리펩티드 작제물을 포함하는 T 세포 클론의 생성

별크(bulk) γ δ T 세포는 TCR γ / δ + T 세포 단리 MACS 키트(Miltenyi Biotec)를 사용하여 건강한 공여자 PBMC로부터 단리시키고, 이전에 기재된 급속 확장 프로토콜을 사용하여 확장시켰다(참조: Riddell SR, Greenberg PD. The use of anti-CD3 and anti-CD28 monoclonal antibodies to clone and expand human antigen-specific T cells. J Immunol Methods. 1990;128(2):189-201). 간단하게, γ δ T 세포를 1 μ g/ml PHA-L (Sigma-Aldrich), 50U/ml IL-2 (Novartis Pharma), 5ng/ml IL-15 (R & D Systems) 및 조사된 동종 이계 PBMC, Daudi 및 EBV-LCL로 2주 동안 자극시켰다. 신선한 IL-2를 주당 2회 첨가하였다. γ δ T 세포 클론은 희석을 제한함으로써 별크 γ δ T 세포로부터 생성시켰고, 급속 확장 프로토콜을 사용하여 격주로 확장시켰다.

[0200] 본원에 기재된 γ δ TCR의 클로닝

목적하는 γ δ T 세포 클론의 총 RNA를 Nucleospin RNA-II 키트(Macherey-Nagel)를 사용하여 단리시키고, SuperScript-II 역전사효소(인비트로겐)를 사용하여 역전사시켰다. TCR γ 및 δ 쇄는 V δ 1(5'-GATCAAGTGTGGCCCCAGAAG-3')(서열번호 429) 및 V γ 2-5(5'-CTGCCAGTCAGAAATCTTCC-3')(서열번호 430) 센스 프라이머, 및 C δ (5'-TTCACCAGACAAGCGACA-3')(서열번호 431) 및 C γ (5'-GGGGAAACATCTGCATCA-3')(서열번호 432) 안티센스 프라이머를 사용하여 PCR에 의해 증폭시켰다. PCR 생성물을 서열 분석하고, 목적하는 γ δ TCR의 코돈 최적화된 서열은 후속적으로 Geneart® (Life Technologies)로 합성하고, 레트로바이러스 pBullet 벡터로 서브클로링하였다.

[0202] TCR 및 HLA의 레트로바이러스 형질 도입

본원에 기재된 V γ 5V δ 1-TCR 클론 및 HLA-A^{*}0201-제한된 WT1 126-134-특이적 α β TCR를 α β T 세포에 형질 도입하였다. 간단하게, 피닉스-Ampho 패키징 세포를 Fugene-HD (Promega)를 사용하여 gag-POL(pHIT60), env(pCOLT-GALV) 및 TCR γ / β -쇄-IRES-네오마이신 또는 TCR δ / α -쇄-IRES-퓨로마이신을 함유하는 pBullet 레트로바이러스 작제물로 형질감염시켰다. α -CD3(30ng/ml)(클론 OKT3, Janssen-Cilag) 및 IL-2(50U/ml)로 예비 활성화된 PBMC는 50U/ml IL-2 및 4 μ g/ml 폴리브렌(Sigma-Aldrich)의 존재하에 48시간 이내에 바이러스 상청액으로 2회 형질 도입했다. 형질 도입된 T 세포는 α -CD3/CD28 Dynabeads (0.5x10⁶ 비드/10⁶ 세포)(인비트로겐) 및 IL-2 (50U/ml)로의 자극에 의해 확장시키고, 1주일 동안 800 μ g/ml 제네티신(Gibco) 및 5 μ g/ml 퓨로마이신(Sigma-Aldrich)으로 선택했다. CD4+ TCR-형질 도입된 T 세포는 CD4-마이크로비드(Miltenyi Biotec)를 사용하는 MACS-분류에 의해 단리시켰다. 형질 도입 후, 형질 도입된 T 세포를 1 μ g/ml PHA-L(Sigma-Aldrich), 50U/ml IL-2(Novartis Pharma), 5ng/ml IL-15(R & D Systems) 및 조사된 동종 이계 PBMC, Daudi 및 LCL-TM 세포로 격주로 자극시켰다. 신선한 IL-2를 주당 2회 첨가했다. 지시된 경우, CD4+, CD8+, CD4+CD8 α + 및 CD4+CD8 α β + TCR-형질 도입 T 세포는 FACS Aria II (BD) 유동 세포 측정법을 사용하여 99% 초파의 순도로 분류시켰다. 선택 후, TCR-형질 도입된 T 세포는 급속 확장 프로토콜을 사용하여 격주로 자극했다. CD8 α 돌연변이체의 발현 수준은 2개의 상이한 항-CD8 α 항체 클론(클론 RPA-T8 및 G42-8)을 사용하는 유동 세포 측정법으로 측정하였다. CD4+ 집단의 유전자도입 TCR 발현 및 순도는 일상적으로 유동 세포 측정법에 의해 평가했다.

[0204] 유동 세포 측정법

유동 세포 측정법에 사용되는 항체는 다음을 포함한다: γ δ TCR-PE(클론 IMMU510, Beckman Coulter), CD4-PE-Cy7(클론 RPA-T4, BD), CD8 α -APC(클론 RPA-T8, BD), CD8 α -PerCP-Cy5.5(클론 RPA-T8, Biolegend), CD8 α -FITC(클론 G42-8, BD) 및 CD8 α β -PE(클론 2ST8.5H7, BD). NY-ESO1(HLA-A^{*}02:0 SLLMWITQV)(서열번호 433) R-PE 표지된 Pro5 MHC 펜타미(Proimmune) 및 CMV(HLA-A^{*}24:02 QYDPVAALF)(서열번호 434) R-PE 표지된 Pro5 MHC 펜타미(Proimmune)를 제조자의 지침에 따라 사용하였다. 샘플을 FACSCanto-II 및 LSRFortessa 세포측정기(BD)를 사용하여 측정하고, FACSDiva 소프트웨어(BD)로 분석했다.

[0206] 실시예 7: HLA 모노클로날 항체의 생성

모노클로날 항체(mAb)는 비장 세포의 표준 융합을 수행하여 하이브리도마를 생성한 후 SW480 및 LCL-TM에 의한 C57BL/6 마우스의 면역화에 의해 생성시켰다. 모노클로날성은 아이소타입 결정이 α -mIgG1 APC(Pierce), α -mIgG2b RPE(Jackson), α -mIgG2c 딜라이트 405(Jackson) 및 α -m IgG3 PerCP(Jackson)를 사용하여 유동 세포

측정법에 의해 결정된 후 2회 제한 희석에 의한 클로닝에 의해 달성했다. mAb 생산을 위해, 하이브리도마를 무혈청 하이브리도마 배지에서 1주일 동안 약 5×10^5 내지 약 8×10^5 세포/mL로 배양했다. mAb를 제조업자의 지침에 따라 단백질 G HP SpinTrap 컬럼(GE healthcare)을 사용하여 정제시켰다.

[0208]

단백질 분리 및 소화

[0209]

샘플을 4 내지 12% 비스-트리스 1D SDS-PAGE 겔(BioRad) 상에서 2.5시간 동안 작동시키고, 콜로이드성 쿠마시 염료 G-250(겔 코드 블루 스테인 시약, Thermo Scientific)으로 염색하였다. 레인을 3개의 밴드로 절단하고, 이를 환원을 위해 60°C에서 1시간 동안 6.5mM 디티오토레이톨(DTT)로, 알킬화를 위해 30분 동안 54mM 요오도아세트아미드로 처리했다. 단백질을 37°C에서 트립신(Promega)으로 밤새 분해하였다. 웨티드를 100% 아세토니트릴로 추출하고, 진공 농축기에서 건조시켰다.

[0210]

질량 분광법: RP-nanoLC-MS/MS

[0211]

샘플을 10% 포름산으로 재구성하고, ReproSil pur C18 트랩 컬럼($100\mu\text{m} \times 2\text{cm}$, $3\mu\text{m}$) 및 Poroshell 120 EC C18(Agilent Technologies) 분석 컬럼($75\mu\text{m} \times 50\text{cm}$, $2.7\mu\text{m}$)이 장착된 역상(C18)으로 작동하는 아질런트 1290 무한 시스템(Agilent Technologies)에 결합된 Orbitrap Q-Exactive Plus(ThermoFisher Scientific, Bremen) 상에서 나노-LC-MS/MS로 분석했다. 10분 동안 100% 용매 A(H₂O 중 0.1% FA)로 포획 후, 웨티드를 13% 내지 40%로 35분 및 40% 내지 100% 용매 B(0.1% FA, 80% ACN)로 3분으로 이루어진 단계 구배로 용출시켰다. Q-Exactive Plus는 다음과 같은 설정을 사용하여 데이터-의존 획득 방식으로 작동시켰다: 35 000 해상도에서 풀 스캔 자동 이득 제어 (AGC) 표적 3e6; 스캔 범위 375-1600 m/z; Orbitrap 풀 스캔 최대 주입 시간 10ms; 17500 해상도에서 MS2 스캔 AGC 표적 5e4; 최대 주입 120ms; 정규화된 충돌 에너지 25; 동적 배제 시간 10s; 단리 창 1.5 m/z; 풀 스캔 당 10개의 MS2 스캔.

[0212]

질량 분석법 데이터 분석

[0213]

원시 파일은 Proteome Discoverer 1.4(버전 1.4.1.14, Thermo Scientific, Bremen, Germany)를 사용하여 처리했다. 샘플 당 3개 밴드의 원시 파일을 Uniprot 데이터베이스(Homo Sapiens, 2015년 4월)에 대해 하나의 연구로 조합했다. 다음과 같은 매개변수가 사용되었다: 시스테인의 카바미도메틸화를 고정된 변형으로 설정하고, 메티오닌의 산화를 가변적인 변형으로 설정했다. 트립신은 효소로서 구체화되었고, 최대 2번의 오류 절단이 허용되었다. 거짓 발견률 0.01이 사용되었다. Proteome Discoverer에 의해 처리된 데이터세트를 친화성 정제를 위한 오염물 저장소(CRAPome)에 송부하고, 동정된 단백질을 INTeractome(SAINT) 점수의 중요성 분석으로 분류하고, 배수 변화는 FC-A 또는 FC-B를 스코어화한다. 사용된 대조군은 각 세포주에서 비특이적 항체로 수행된 대조군 면역 침전으로부터 취했다. SAINT 확률이 0.9보다 큰 단백질은 고득점 상호작용으로 간주되었다. 최상의 상호작용자의 최종 선택은 특이적 항체에 대한 세포주의 공지된 반응에 기초했다(참조: Mellacheruvu D, Wright Z, Couzens AL, Lambert JP, St-Denis NA, Li T, et al. The CRAPome: a contaminant repository for affinity purification-mass spectrometry data. Nat Methods. 2013;10(8):730-6.).

실시예 8: 항-HLA- $\text{A}^{24:02}$ 가공된 $\alpha\beta T$ 세포의 임상적 확장

[0214]

다수의 형질 도입된 T 세포를 생성하기 위해, 세포를 급속 확장 프로토콜(REP)을 사용하여 증식하도록 유도한다. REP에 사용되기 전에, T 세포는 항-CD3, 항-CD28 및 IL-2와 함께 배양물에서 시작하고, 상술한 바와 같이 배양 개시 후 2일째에 형질 도입한다. 세포는 37°C 및 5% CO₂에서 75cm² 플라스크에서 배양한다. 세포를 계수하고, 그들이 배양물에서 유지되는 나머지 시간 동안 2일 마다 300 IU/mL의 IL-2를 갖는 새로운 T 세포 배지에서 0.5×10^6 세포/mL의 농도로 혼탁시켰다.

[0215]

실시예 9: ELISPOT 검정

[0216]

$\alpha\beta T$ 세포 재확립된 종양 세포 인식에 본원에 기재된 $\gamma\delta TCR$ 의 도입

[0217]

종양 세포에 의해 특이적으로 유발된 항원 특이적 반응을 분석하기 위해, $\gamma\delta TCR$ 가공된 T 세포 또는 모의 형질 도입된 T 세포는 초기에 ELISPOT 검정에 의해 DAUDI, SW480, EBV-LCL 또는 PBMC 세포에 대한 특정 IFN- γ 방출에 대해 시험했다. 간단하게, 15,000 FE11 TCR-형질 도입된 또는 모의 형질 도입된 T 세포 및 50,000 표적 세포(비율 0.3:1)를 α -IFN γ 항체 (클론 1-D1K)(Mabtech)로 예비코팅된 니트로셀룰로스-바닥 96-웰 플레이트 (Millipore)에서 18시간 동안 공배양했다. 플레이트를 세척하고 제2 비오티닐화 항-IFN γ 항체(클론 7-B6-

1) (Mabtech)에 이어 스트렙타비딘-HRP(Mabtech)와 배양했다. IFN γ 스팟을 TMB 기질(Sanquin)로 가시화하고, 다수의 스팟을 ELISPOT 분석 소프트웨어(Aelvis)를 사용하여 정량화했다. 종양 세포로 배양 후, γ 6 TCR 가공된 T 세포는 항원 특이적 방식으로 다량의 IFN- γ 사이토카인을 분비했다(도 1a 및 도 1b). 결과는, γ 6 TCR 가공된 T 세포가 특이적 방식으로 종양 세포를 사멸시킬 수 있음을 시사한다.

[0219] WT1 α β TCR-형질 도입된 T 세포의 자극을 시험하기 위해, HLA-A2 + 세포주 T2, SW480 및 K562 HLA-A*02:01을 $10 \mu M$ WT1 126-134(RMFPNAPYL)(서열 번호 435) 펩티드로 펄스화했다.

[0220] *HLA-A*24:02* 의존 종양 세포 인식

[0221] 종양 세포에 의해 특이적으로 유발된 HLA-A*24:02-특이적 반응을 분석하기 위해, γ 6 TCR 가공된 T 세포를 ELISPOT 검정에 의해 LCL-TM, DAUDI, U266 OPM2 또는 SW480에 대한 특정 IFN- γ 방출에 대해 시험했다. 종양 세포와 함께 배양한 후, γ 6 TCR 가공된 T 세포는 HLA-A*24:02-특이적 방식으로 다량의 다량의 IFN- γ 사이토카인을 분비했다(도 2 및 표 3). 결과는, γ 6 TCR 가공된 T 세포가 HLA-A*24:02 양성 종양 세포를 사멸시킬 수 있음을 시사한다.

[0222] [표 3]

[0223] 다양한 세포주에서 HLA-A 발현

세포주	IFN γ	사멸	HLA-A	HLA-A
LCL-18	부재	ND	A*0201	A*24:03
LCL-22	존재	ND	A*2402	A*0101
LCL-48	부재	ND	A*2902	A*0201
LCL-66	부재	ND	A*0201	A*0201
LCL-68	부재	ND	A*0201	A*0201
LCL-69	존재	ND	A*2402	A*0201
LCL-71	부재	ND	A*2501	A*1101
LCL-82	존재	ND	A*0301	A*2402
LCL-86	부재	ND	A*0301	A*0301
LCL-87	존재	ND	A*0101	A*2402
LCL-89	존재	ND	A*2402	A*2402
LCL-93	존재	존재	A*2402	A*2501
LCL-TM	존재	존재	A*24:02:01:01	A*03:01:01:01
SW480	존재	존재	A*02:01:01:01	A*24:02:01:01
Daudi	부재	부재	-	-
K562	부재	ND	-	-
Hep-2	부재	부재	A*68:02:01:01	
HepG2	존재	존재	A*24	A*02
MZ1851RC	부재	부재		
HeLa	부재	ND		
Cal27	부재	부재		

세포주	IFN γ	사멸	HLA-A	HLA-A
T2	ND	부재		
HEK293FT	ND	부재	A*03:01	A*02:01
COS-7 Trans.	존재	ND	A*24:02	
COS-7 Trans.	부재	ND	A*02	
K562 Trans.	존재	ND	A*24:02	
K562 Trans.	부재	ND	A*02	
OPM2	존재	ND	A*24:02:01:01	A*24:02:01:01
U266	부재	ND	A*02+	A*24-

[0225]

[0226] **실시예 10: ELISA 검정**

[0227] 차단성 액틴 중합은 COS7 HLA- α 24:02 표적 세포 인식을 차단한다

[0228] 표적 종양 세포의 인식이 종양 세포 표면에서 HLA- α 24:02의 클러스터링을 통해 매개되는지의 여부를 평가하기 위해, 차단성 액틴 중합 검정을 수행했다. 종양 세포 COS7-A α 02, COS7-A α 24, K562-A α 02, K562-A α 24, K562-WT 및 PBMC를 γ δ TCR-FE11와의 배양 전에 널리 사용되는 액틴 역학의 억제제인 사이토칼라신 D로 처리했다. 결과는, 차단성 액틴 중합이 γ δ TCR-FE11에 의한 COS7 인식을 차단한다는 것을 보여준다(도 3a 및 도 3b).

[0229] 표적 세포의 파라포름알데히드 고정은 인식을 억제한다

[0230] 표적 종양 세포의 인식이 종양 세포 표면에서 HLA- α 24:02의 클러스터링을 통해 매개되는지의 여부를 평가하기 위해, 종양 세포의 파라포름알데히드 고정은 공배양 검정 이전에 수행했다. 종양 세포 COS7-A α 02, COS7-A α 24, K562-A α 02, K562-A α 24, K562-WT 및 PBMC를 γ δ TCR-FE11로 배양하기 전에 파라포름알데히드로 처리했다. 결과는 γ δ TCR-FE11과의 공배양 전에 고정 종양 세포는 γ δ TCR-FE11에 의한 인식을 억제함을 보여준다(도 4a 및 도 4b).

[0231] **실시예 11: 본원에 기재된 폴리펩티드 작제물을 발현하는 가공된 세포의 임상 투여 및 평가**

[0232] 평가 가능한 암 환자는 말초 혈액 단핵 세포를 단리시키기 위한 성분채집을 경험한다. 림프구를 단리시키고, 본원에 기재된 TCR을 포함하는 폴리펩티드 작제물로 바이러스 형질 도입하고, 확장시키고 면역 시험을 위해 분취한다. T 세포 투여 전 -7 및 -6일째에 환자들은 1시간 동안 60mg/kg/일 x 2일 IV로 사이클로포스파미드 제조 섭생을 경험한다. 세포 투여 전 -7일 및 -3일째에 환자는 5일 동안 매일 30분에 걸쳐 플루다라빈 25mg/m²/일 IVPB의 제조 섭생을 경험한다. 제조 섭생 동안, 환자는 매일 전혈구(CBC) 검사를 받는다.

[0233] 단계 I 연구의 첫 번째 부분에서, 환자당 10⁹ 개의 가공된 T 세포에서 시작하여 그룹당 한 명의 환자를 사용하여 투여량 확대를 개시한다. 개별 환자는 절반 로그 증분으로 처리한다. 따라서, 다음과 같은 투여량이 사용된다: 10⁹, 3x10⁹ 세포, 10¹⁰ 세포, 3 x 10¹⁰ 세포 및 최대 1 x 10¹¹ 세포. 본원에 기재된 폴리펩티드 작제물을 발현하는 자가 T 세포를 비-여과된 튜빙을 통해 20 내지 30분에 걸쳐 정맥내 투여한다.

[0234] 모든 환자는 세포 생성물의 투여 후 6주 동안 평가를 위해 클리닉으로 돌아간다.

[0235] **실시예 12: 정량적 PCR**

[0236] Q-PCR은 T 세포 주입 전 및 주입 후 상이한 시점에 수집된 PBMC에서 γ δ TCR 도입유전자를 검출하여 γ δ -변형된 T 림프구를 위한 레트로바이러스 통합체를 정량화하는 데 사용된다. QIAamp DNA 혈액 미니 키트(Qiagen)에 의한 DNA 추출 후, DNA는 ABI PRISM 7900HT 서열 검출 시스템(Applied Biosystems)을 사용하여 γ δ TCR 도입유전자에 특이적인 프라이머 및 TaqMan 프로브(Applied Biosystems)로 삼중으로 증폭시켰다. 기준 범위는 사이클 6 내지 15로 설정하고, 임계값은 기준 형광보다 10 SD 이상이다. DNA 표준을 생성하기 위해, γ δ TCR 도입유전자 카세트를 코딩하는 DNA 플라스미드의 연속 회석법이 사용된다.

[0237] **실시예 13: 종양 클러스터링 검출**

[0238] 새로 수거된 종양 세포는 4°C에서 1시간 동안 0.5% 파라포름알데히드로의 완만한 고정 전후에 표지화한다. 세포 혼탁액을 인산염 완충 식염수(PBS, pH 7.4)로 2회 세척한 후, 세포 펠렛을 PBS 100 μ l에 재현탁시키고, 4°C에서 40분 동안 FITC- 또는 TRITC-접합된 mAb 100 μ g/ml로 배양한다. 면역금 표지화 전에 FITC-접합 항체를 제1 항체로 사용하면 항체 결합을 검사하는 데 유용하다. 표지된 세포를 차가운 PBS로 2회 세척하고, 이 제조 시점에서 고정시킨다. 주사 강제 혼미경(SFM) 및 투과 전자 혼미경(TEM) 측정을 위해, 세포 혼탁액을 각각 IgG Fc 및 전체 분자에 대해 지시된 폴리클로날 염소 항-마우스 항체를 수반하는 10 μ l의 Aurogamig G-30(Amersham; 직경 30 \pm 3nm) 또는 10 μ l의 금-표지된 염소-항-마우스-Ig(Sigma Aldrich; 직경 15 μ m \pm 2nm)로 추가로 배양한다. 일부 실험에서, IgG Fc에 대한 Aurogamig G-15(Amersham, 직경, 15 \pm 1nm)를 사용할 수도 있다. 얼음 위에서 40분 배양한 후, 세포를 세척하고 4°C에서 저장한다. 제2 mAb 및 제2 금 비드를 적용하기 전에 마우스 IgG를 다량으로 첨가하여 과도한 원자가의 금 비드를 중화시킨다. 2가 항체를 사용하는 표지화 절차에 의한 수용체의 인위적 클러스터링의 가능성은 매일 적용된 항체의 Fab 단편을 시험함으로써 배제된다. 또한,

표지화 전후에 0.5% 파라포름알데히드로 세포를 고정시키는 것은 결과에 영향을 미치지 않는다.

[0239] 실시예 14: 유동 세포 측정 에너지 전달 측정

HLA의 이량체화를 연구하기 위해, 세포를 각각 Alexa594-접합된 α -HLA-A(공여체) 및 Alexa647-접합된 α -HLA-A(수용체)로 표지화했다. 공여체 형광은 FACS LSRFortessa 유동 세포 측정기(BD)를 사용하여 측정하였고, 이때 이중 표지된 건강한 샘플의 공여체 형광은 이중 표지된 악성 샘플의 공여체 형광과 비교했다. FRET 효율은 수용체의 존재하에 공여체 형광의 분획화 감소로부터 계산했다. FRET 효율은 세베슈티엔(Sebestyen) 및 동료에 따르는 방정식으로 계산했고(참조: Sebestyen Z, Nagy P, Horvath G, Vamosi G, Debets R, Gratama JW, et al. Long wavelength fluorophores and cell-by-cell correction for autofluorescence significantly improves the accuracy of flow cytometric energy transfer measurements on a dual-laser benchtop flow cytometer. *Cytometry*. 2002;48(3):124-35.), 여기서 공여체 형광은 488nm에서 여기되어 576 \pm 26nm에서 검출되었고, 수용체 형광은 635nm에서 여기되어 780 \pm 60nm에서 검출된 반면, FRET 강도는 488nm에서 여기되어 780 \pm 60nm에서 검출되었다. 상이한 형광 채널 사이의 스펙트럼 중첩에 대한 보정 인자는 비표지 세포 및 단일 표지 세포에서 측정된 데이터로부터 수득했다.

[0241] 실시예 15: CRISPR 계능 편집

HEK293FT 세포는 렌티바이러스 헬퍼 작제물 VSVG 및 pspax2와 함께 β 2m(Sigma-Aldrich)을 함유하는 렌티바이러스 작제물을 갖는 Fugene-HD(Promega)로 형질 감염시켰다. LCL-TM 세포는 바이러스 상청액으로 형질 도입하고, 넉다운은 유동 세포 측정법에 의해 확인했다. gRNA 서열(GAGTAGCGCGAGCACAGCTA)(서열번호 436)의 β 2m 유전자 특이적 영역은 Zhang 실험실(<http://crispr.mit.edu/>)의 CRISPR 설계 기구에 의해 설계되었다. 대조군 gRNA로서, eGFP 유전자(GGAGCGCACCATCTTCTTCA)(서열 번호 437)가 표적화되었다.

[0243] 실시예 16: γ δ TCR 유사 항체 및 고전적 HLA 분자의 역할

TCR 리간드를 동정하기 위해, TCR 유사 항체, 즉 γ δ TCR과 동일한 에피토프를 인식하는 항체를 생성하고, 면역침전 및 질량 분석법으로 리간드를 동정하는데 사용했다. 이를 항체를 상승시키기 위해, C57BL/6 마우스를 γ δ TCR에 의해 인식된 완전 세포주 SW480 및 LCL-TM으로 면역화시킨 후 마우스 B-세포를 골수종 세포에 융합시켜 하이브리도마를 생성시켰다. 이러한 하이브리도마는 항체 결합 스크린에서 γ δ TCR 반응성 종양 세포에 특이적으로 결합된 항체를 생산하는 클론이 단리되는 제한 회식에 의해 클로닝했다(도 8a). 항체의 리간드 특이성을 추가로 결정하기 위해, γ δ TCR-표적 SW480 및 LCL-TM을 하이브리도마 상청액과 함께 예비-배양한 다음, TEG011을 자극하기 위해 공배양물에 사용했다. 13개의 항체 (또는 하이브리도마 상청액)는 실질적으로 TEG011의 활성화를 차단한 반면, 적어도 두 개의 클론은 IFN γ ELISpot에 의해 측정된 바와 같이, LCL-TM의 인식을 억제하지 않고 SW480의 인식을 부분적으로 억제했다(도 8a). 이러한 데이터는 복수의 상승된 항체가 γ δ TCR의 리간드에 대한 결합을 부분적으로 또는 완전히 방지할 수 있었음을 시사한다. 대조적으로, 어떤 하이브리도마도 WT1 TCR 형질 도입된 α β T 세포에 의한 WT1 RMFPNAPYL(서열번호 435)(0201) 웨პ티드 부하된 SW480의 인식을 차단할 수 있는 항체를 생산하지 않아(도 8b), 차단은, 예를 들어, T 세포 활성화에 일반적으로 필요한 접착 분자에의 결합을 통해 유도되지 않았음을 나타낸다. 하이브리도마로부터, 하나의 항체 완전 차단 활성 및 하나의 부분 차단 활성을 항체 생산 및 정제를 위해 선택했다. 이를 정제된 항체를 스트렙타비딘 비드에 결합시키고, 후속적으로 SW480 또는 LCL-TM 세포의 세포 용해물에서 리간드-면역침전을 위해 사용했다. 질량 분석법 분석은 대부분의 MHC 부류-I 분자의 패널의 동정에서 두 항체 모두로 나타났으며(표 4), 일반적인 가정과 대조적으로, 고전적인 HLA 분자가 이 특정 γ δ TCR에 대한 종양 세포의 인식에 관여한다는 것을 시사한다. 상승된 항체가 고전적인 HLA에 특이적인지를 확인하기 위해, 본 발명자들은 선택된 항체와 함께 LABScreen 단일 항원 HLA 부류 I 비드를 배양하고, HLA-특이성을 결정하기 위해 Luminex 상에서 비드를 측정했다. 도 8c는 본원에 기재된 폴리웨პ티드의 결합을 완전히 차단하는 항체가 하위그룹 HLA-A 대립 유전자로 제한된 반응성을 갖는 반면, 부분 차단 항체는 LABScreen 비드에 존재하는 모든 HLA 부류 I에 대한 보다 광범위한 특이성을 갖는다는 것을 보여준다.

[0245] [표 4]

[0246] 항체를 이용한 면역침전은 HLA 분자가 리간드의 부분임을 나타낸다.

샘플	수탁번호	유전자	샘플	수탁 번호	유전자
LCL-12	P30498	HLA-B	SW-12	P05534	HLA-A
LCL-12	Q29963	HLA-C	SW-12	P01892	HLA-A
LCL-12	P04439	HLA-A	SW-12	P10321	HLA-C
LCL-12	P30508	HLA-C	SW-12	P01889	HLA-B
LCL-12	Q95604	HLA-C	SW-12	P18464	HLA-B
LCL-12	P30499	HLA-C	SW-12	Q95604	HLA-C
LCL-12	P05534	HLA-A	SW-12	P04222	HLA-C
LCL-12	P18463	HLA-B	SW-12	P17693	HLA-G
LCL-12	P04222	HLA-C	SW-12	P30511	HLA-F
LCL-12	P01892	HLA-A	SW-12	P16403	HIST1H1C
LCL-12	P61769	B2M	SW-12	P10412	HIST1H1E
LCL-12	P30511	HLA-F	SW-6	P05534	HLA-A
LCL-6	P05534	HLA-A			
LCL-6	P01892	HLA-A			
LCL-6	P04439	HLA-A			
LCL-6	Q95604	HLA-C			
LCL-6	P30508	HLA-C			
LCL-6	Q29963	HLA-C			

[0247]

[0248] $\gamma\delta$ TCR을 포함하는 본원에 기재된 폴리펩티드 작제물에 의한 표적 세포 인식은 HLA-A^{*}24:02에 의존한다.

[0249]

본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR에 의해 인식된 HLA의 유형을 추가로 협소화시키기 위해, EBV-형질 전환된 B 세포주(EBV-LCL)의 대량 수집은 다양한 종류의 HLA 일배체형을 갖는 여러 가족 혈통으로부터 수득했다. TEG011은 LABScreen 비드(도 8c), Daudi 및 LCL-TM에 의해 제안된 바와 같은 다수의 가능한 HLA 분자를 포함하는 7개의 상이한 CEPH EBV-LCL과 공배양하고, 반응성은 IFN γ -방출을 측정하여 평가했다. 상이한 HLA 유형에 대한 TEG011의 반응성 상관관계는 HLA-A^{*}24:01 또는 HLA-A^{*}03:01(도 10a)이 아니라 HLA-A^{*}24:02 일배체형이 인식에 관여했음을 시사했다. HLA-A^{*}24:02 매개된 인식을 공식적으로 확인하기 위해, 본 발명자들은 HLA-A^{*}24:02 또는 HLA-A^{*}02:01(대조군)을 HLA 음성 세포주 COS-7(아프리카 녹색 원숭이 신장 섬유아세포-유사) 및 K562(림프아세포 만성 골수성 백혈병)에 레트로바이러스적으로 도입했다. 두 세포주에서, HLA-A^{*}02:01이 아니라 HLA-A^{*}24:02의 도입은 TEG011의 상당한 활성화를 초래했다(도 10b). 반대로, 인식된 LCL(도 11) 중 β 2-마이크로글로불린(β 2m)의 부분 CRISPR/Cas9 KO는 기대된 바와 같이 TEG011(도 10c)의 활성화를 감소시킨다. β 2m의 재도입은 표적 세포 인식의 재활립을 초래하고, 관찰된 효과는 표적 아닌 CRISPR/Cas9 KO에 의해 유발되지 않았음을 확인했다.

[0250]

리간드의 밀도가 본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR에 의한 표적의 인식에 중요한 지의 여부를 시험하기 위해, 본 발명자들은 HLA-A^{*}24:02에 대한 동형접합성 또는 이형접합성 LCL 세포주에 대한 TEG011의 활성을 비교했다. 세포 표면에서 리간드의 밀도가 기능적 결합력을 향상시킨다는 가정과 일치하여, 실제로 TEG001의 더 높은 반응성은 HLA-A^{*}24:02에 동형접합성 세포주에 대해 관찰되었다(도 10d). 또한, 모네신에 의한 HLA 발현의 감소는 표적의 HLA 발현 및 인식을 감소시켰다(도 10e). TEG는 도입된 $\gamma\delta$ TCR의 우성으로 인한 내인성 $\alpha\beta$ TCR의 하향 조절로 인한 동종-반응성을 상실하는 것으로 보고되었다. 그러나, TEG 형식 내에서 내인성 $\alpha\beta$ TCR의 임의의 활성을 공식적으로 배제하기 위해, 본 발명자들은 본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR 또는 WT1 $\alpha\beta$ TCR(대조군)을 TCR β 음성 주르마 세포주에 도입했다. 이어서, 형질 도입된 주르마 세포를 WT1 펩티드 부하된 T2 또는 LCL-TM 종양 세포주와 공배양하였고, 이때 T 세포의 표적 특이적 활성화는 유동 세포 측정법에 의해 T 세포 상의 활성화 마커 CD69를 측정함으로써 결정되었다. 예상되는 바와 같이, $\gamma\delta$ TCR 형질 도입된 주르마는 LCL-TM을 발현하는 HLA-A^{*}24:02에 의해서만 활성화되는 반면, WT1 $\alpha\beta$ TCR 형질 도입된 주르마는 WT1 부하된 T2 세포에 의해서만 활성화되었다(도

10f). 결론적으로, $\gamma\delta$ TCR FE11에 의한 표적 세포 인식은 결정적으로 HLA-A^{*}24:02에 의존적이다.

[0251] **실시예 17: 본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR을 포함하는 폴리펩티드 작제물은 건강한 세포가 아니라 악성에서 발현된 HLA-A^{*}24:02를 선택적으로 인식한다**

[0252] 인식이 HLA-A^{*}24:02 양성 형질 전환된 세포에 제한되는지를 평가하기 위해, TEG011은 HLA-A^{*}24:02에 대해 양성 또는 음성인 건강한 1차 T 세포와 공배양했다. HLA-A^{*}24:02 양성 COS-7 또는 K562 종양 세포와 대조적으로, 건강한 1차 세포는 그들이 HLA-A^{*}24:02에 대해 양성일 때조차 TEG011에 의해 인식되지 않았다(도 12a). 추가로, EBV 형질 전환을 사용하여 불멸화된 HLA-A^{*}24:02 양성 B 세포는 TEG011을 상당히 활성화시킨 반면, 동일한 공여체의 형질 전환되지 않은 PBMC는 인식되지 않았고, HLA-A^{*}24:02 대립 유전자의 발현 이외에, 악성 형질 전환이 본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR의 활성화에 필수적임을 나타낸다(도 12b).

[0253] **본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR을 포함하는 폴리펩티드 작제물의 결합 부위**

[0254] 폴리펩티드의 추정 결합 부위를 추가로 맵핑하기 위해, 상이한 HLA-상위유형 뿐만 아니라 HLA-A^{*}24:02에 대해 더 높은 상동성 및 이러한 상이한 HLA-유형(도 13a)을 포함하는 CEPH 라이브러리로부터 EBV-LCL의 범위에 대해 TEG011의 기능적 활성을 갖는 HLA-유형 내에서 분류되는 HLA-A*24:02 및 HLA-A*02:01 사이의 구조적 비상동성이 사용되었다. 반응성은 강한 상동성 HLA-A^{*}24:03 EBV-LCL-71을 향해서가 아니라 HLA-A^{*}24:02 양성 세포에 대해 관찰되었다. 서열 정렬(도 14b)은 위치 168 및 169(각각 아스파라긴 및 글리신)에서 a2 나선 상의 2개의 아미노산이 TEG011에 의한 HLA-A^{*}24:02의 인식에 사용된다는 것을 나타냈다. 위치 168 및 169에서 추정 결합 부위의 구조 분석은 웨프티드 결합 그루브에 매우 밀접한 근접성을 나타냈다(도 14c). HLA-A^{*}24:02와 HLA-A^{*}02:01 사이의 서열 정렬은 도 5에 도시되어 있다.

[0255] **본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR을 포함하는 폴리펩티드 작제물에 의한 HLA-A^{*}24:02 인식에 웨프티드의 개입**

[0256] 웨프티드 결합 그루브(도 13c)에 대한 추정 결합 부위의 밀접한 근접성으로 인해, 본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR에 의한 HLA-A^{*}24:02의 인식에서 웨프티드의 역할이 평가되었다. TAP-결실된 세포주 T2는 RYPLTFGWCF(서열 번호 438)(24:02) 및 RMFPNAPYL(서열 번호 435)(02:01) 웨프티드가 부하되거나 부하되지 않은 HLA-A^{*}24:02 및 HLA-A^{*}02:01(대조군)로 형질 도입시켰다. 웨프티드에 의한 HLA의 성공적인 부하를 확인하기 위해, T2 세포 표면 상의 HLA의 안정화를 평가하고, T2 형질감염체를 부하하거나 부하하지 않고 TEG011과 공배양했다. 증가된 HLA MFI에 의해 지시된 바와 같이, 바이러스성 웨프티드가 HLA를 안정화시킬 수 있었다는 사실에도 불구하고, FE11 TCR T 세포는 부하되지 않은 또는 부하된 HLA-A^{*}24:02 형질 도입된 T2 세포에 대해 반응하지 않고(도 14d), HLA-A^{*}24:02 만의 존재는 충분하지 않지만, 내생적으로 제시된 웨프티드 또는 웨프티드의 그룹의 제시가 반응성을 확립하는 데 핵심이 될 수 있다는 것을 나타낸다. 본원에 기재된 $\gamma\delta$ TCR의 HLA-A^{*}24:02 결합이 추가의 웨프티드에 의해 강조될 수 있다는 가설을 확인하기 위해, TEG011을 CMV pp65 HLA-A^{*}24:02 제한된 펜타머와 공배양했다. 그들 각각의 테트라머 또는 펜타머를 갖는 대조군인 WT1 $\alpha\beta$ TCR- 및 NY-ESO-1 $\alpha\beta$ TCR 형질 도입된 T 세포는 양성으로 염색된 반면(도 13e), TEG011은 HLA-A^{*}24:02 제한된 펜타머만으로는 염색되지 않았다.

[0257] 내생적으로 처리된 웨프티드가 세포상 웨프티드 처리 기계의 반응성을 위해 사용된다는 것을 추가로 보여주기 위해, 기계는 프로테아좀을 억제하여 지연시켰다. 이를 달성하기 위해, 본 발명자들은 인식된 세포를 프로테아좀 억제제인 보르테조미브로 예비처리하고, TCR T 세포 반응성에 대한 영향을 평가했다. 보르테조미브 처리는 HLA-A^{*}24:02 형질 도입된 COS-7 및 K562(도 13f) 둘 다의 인식에서 상당한 감소를 초래하고, 이는 HLA-ABC MFI에 의해 측정된 바와 같이, HLA 발현의 감소에 의해서는 유발되지 않는다.

[0258] **인식의 요소로서 구획화**

[0259] 전술한 바와 같이 유동 세포 측정법을 사용하는 포스터 공명 에너지 전달 (FRET). FRET 데이터는 HLA가 PBMC와 같은 비인식된 세포에서 동종이량체화하는 반면, HLA-A24:02 양성 K562에서는 어떤 동종이량체화도 관찰되지 않을 수 있음을 나타낸다(도 13g). HLA-A24:02의 막 이동도가 $\alpha\beta$ TCR-HLA에 의해서가 아니라 $\gamma\delta$ TCR-HLA에 의

한 인식에 중요하다는 것을 공식적으로 시험하기 위해, 본 발명자들은 표적 세포의 파라포름알데히드 고정 효과를 평가했다. WT1 α β TCR 형질 도입된 T 세포 및 WT1 웨პ티드 부하된 표적 세포의 인식이 고정에 의해 영향을 받지 않았지만, TEG011 세포와 HLA-A^{*}24:02 형질 도입된 표적 세포에 의한 상호작용은 완전히 폐지되어 구획화에 차이가 있음을 나타낸다(도 13h).

[0260] **실시예 18: 본원에 기재된 γ δ TCR은 건강한 세포가 아니라 악성에서 발현된 HLA-A^{*}24:02를 인식한다**

γ δ TCR-HLA 상호작용이 고전적인 HLA α β TCR 상호작용과 실질적으로 상이하다는 것을 보여주기 위해, 공수용체의 잠재적 역할을 평가했다. HLA-I 제한으로 인한 하나의 후보는 CD8 α α 였다. 먼저, 이전의 보고(도 14a)와 일치하는 최초 클론의 CD8 발현이 결정되었다. γ δ TCR 형질 도입된 T 세포는 SW480, LCL-TM 또는 PBMC(대조군)(도 14b)와 공배양 전에 CD4 및 CD8 발현에 대해 γ δ TCR 형질 도입된 α β T 세포를 분류함으로써 최초 클론과 같이 CD8의 공발현에 의존한다. FE11 γ δ T 세포 클론과 대조적으로, 대부분의 α β T 세포는 CD8을 공자극을 제공하기 위한 CD8 α 및 CD8 β 의 이종이량체로서 발현한다. γ δ TCR 형질 도입된 T 세포에 대한 CD8 α β 이종이량체의 역할은 CD8 α 또는 CD8 β 쇄의 차단 항체를 사용하여 평가했다. CD8 α 뿐만 아니라 CD8 β 차단 항체는 완전히 SW480(도 14c)의 인식을 완전히 억제하여 CD8 α α 또는 CD8 α β 가 인식에 매우 유리했음을 나타낸다.

[0262] 이들 데이터는 또한 본원에 기재된 γ δ TCR(도 14d) 또는 α β TCR WT1(대조군, 도 14e)를 발현하는 CD8 양성 및 CD8 음성 주르마 세포를 비교함으로써 확인되었다. MHC 부류 I-제한된 α β TCR의 공자극을 위해, CD8 α β 는 두 가지 다른 역할을 할 수 있고; 이는 TCR-MHC 상호작용을 안정화시키는 접착 분자로서 역할을 하고, LCK를 통한 신호전달에 의해 활성화 역할을 할 수 있다. γ δ TCR FE11 형질 도입된 T 세포에 대한 CD8 α α 의 역할을 조사하기 위해, LCK에 결합하는 이의 불능에 기인하여 신호전달 결핍된 CD8 α 의 절단된 변이체가 생성되었다. 본원에 기재된 γ δ TCR 및 절단된 CD8 α (CD8 α ') 둘 다를 α β T 세포에 도입한 후, 본 발명자들은 그들을 SW480과 함께 공배양했다. CD8 α 야생형 변이체와 비교하여 CD8 α ' 변이체의 IFN γ 스팟의 양의 감소가 관찰될 수 있고(도 14f), CD8 α α 가 실제로 공자극 역할을 한다는 것을 나타낸다.

[0263] **실시예 19: 본원에 기재된 폴리펩티드에 대한 관련 서열**

목적하는 HLA 형태에 선택적으로 결합하는 본원에 기재된 폴리펩티드에 유용할 수 있는 추가의 서열을 생성하기 위해, 부위 지시된 돌연변이 유발은 오버랩 신장 PCR에 의해 수행된다[참조: Ho, S.N., et al., Site-directed mutagenesis by overlap extension using the polymerase chain reaction. Gene, 1989. 77(1): p. 51-9., or whole-plasmid mutagenesis, Miyazaki, K., MEGAWHOP cloning: a method of creating random mutagenesis libraries via megaprimer PCR of whole plasmids. Methods Enzymol, 2011. 498: p. 399-406, using a proofreading polymerase (Phusion: Bioke)]. 돌연변이는 전체 J γ 1 및 J δ 1 세그먼트를 포함하는 CDR3 γ 및 CDR3 δ 영역 둘 다에서 수행된다. 돌연변이된 γ - 또는 δ -TCR 쇄는 레트로바이러스 벡터 pBullet에 결찰시키고, 서열분석한다.

[표 5]

본원에 기재된 폴리펩티드에 사용하기 위한 델타 TCR 기능적 영역 서열

서열번호	폴리펩티드 서열
6	CALGDSYGGGPLYTDKLIF
7	CALGESYGGGPLYTDKLIF
8	CALGNSYGGGPLYTDKLIF
9	CALGQSYGGGPLYTDKLIF
10	CALGDTYGGGPLYTDKLIF
11	CALGETYGGGPLYTDKLIF
12	CALGNTYGGGPLYTDKLIF
13	CALGQTYGGGPLYTDKLIF
14	CALGDSFGGGPLYTDKLIF
15	CALGESFGGGPLYTDKLIF
16	CALGNSFGGGPLYTDKLIF

[0267]

서열번호	폴리펩티드 서열
17	CALGQSFGGGPLYTDKLIF
18	CALGDTFGGGPLYTDKLIF
19	CALGETFGGGPLYTDKLIF
20	CALGNTFGGGPLYTDKLIF
21	CALGQTFGGGPLYTDKLIF
22	CALGDSYAGGPLYTDKLIF
23	CALGESYAGGPLYTDKLIF
24	CALGNSYAGGPLYTDKLIF
25	CALGQSYAGGPLYTDKLIF
26	CALGDTYAGGPLYTDKLIF
27	CALGETYAGGPLYTDKLIF
28	CALGNTYAGGPLYTDKLIF
29	CALGQTYAGGPLYTDKLIF
30	CALGDSYGAGGPLYTDKLIF
31	CALGESYGAGGPLYTDKLIF
32	CALGNSYGAGGPLYTDKLIF
33	CALGQSYGAGGPLYTDKLIF
34	CALGDTYGAGGPLYTDKLIF
35	CALGETYGAGGPLYTDKLIF
36	CALGNTYGAGGPLYTDKLIF
37	CALGQTYGAGGPLYTDKLIF
38	CALGDSYGGAPLYTDKLIF
39	CALGESYGGAPLYTDKLIF
40	CALGNSYGGAPLYTDKLIF
41	CALGQSYGGAPLYTDKLIF
42	CALGDTYGGAPLYTDKLIF
43	CALGETYGGAPLYTDKLIF
44	CALGNTYGGAPLYTDKLIF
45	CALGQTYGGAPLYTDKLIF
46	CALGDSYGGPIYTDKLIF

[0268]

서열번호	폴리펩티드 서열
47	CALGESYGGGPIYTDKLIF
48	CALGNSYGGGPIYTDKLIF
49	CALGQSYGGGPIYTDKLIF
50	CALGDTYGGGPIYTDKLIF
51	CALGETYGGGPIYTDKLIF
52	CALGNTYGGGPIYTDKLIF
53	CALGQTYGGGPIYTDKLIF
54	CALGDSFGGGPIYTDKLIF
55	CALGESFGGGPIYTDKLIF
56	CALGNSFGGGPIYTDKLIF
57	CALGQSFGGGPIYTDKLIF
58	CALGDSYGGGPLFTDKLIF
59	CALGESYGGGPLFTDKLIF
60	CALGNSYGGGPLFTDKLIF
61	CALGQSYGGGPLFTDKLIF
62	CALGDTYGGGPLFTDKLIF
63	CALGETYGGGPLFTDKLIF
64	CALGNTYGGGPLFTDKLIF
65	CALGQTYGGGPLFTDKLIF
66	CALGDSFGGGPLFTDKLIF
67	CALGESFGGGPLFTDKLIF
68	CALGNSFGGGPLFTDKLIF
69	CALGQSFGGGPLFTDKLIF
70	CALGDSYGGGPIYSDKLIF
71	CALGESYGGGPIYSDKLIF
72	CALGNSYGGGPIYSDKLIF
73	CALGQSYGGGPIYSDKLIF
74	CALGDTYGGGPIYSDKLIF
75	CALGETYGGGPIYSDKLIF
76	CALGNTYGGGPIYSDKLIF

[0269]

서열번호	폴리펩티드 서열
77	CALGQTYGGGPIYSDKLIF
78	CALGDSFGGGPIYSDKLIF
79	CALGESFGGGPIYSDKLIF
80	CALGNSFGGGPIYSDKLIF
81	CALGQSFGGGPIYSDKLIF
82	CALGDSYGGGPLFSDKLIF
83	CALGESYGGGPLFSDKLIF
84	CALGNSYGGGPLFSDKLIF
85	CALGQSYGGGPLFSDKLIF
86	CALGDTYGGGPLFSDKLIF
87	CALGETYGGGPLFSDKLIF
88	CALGNTYGGGPLFSDKLIF
89	CALGQTYGGGPLFSDKLIF
90	CALGDSFGGGPLFSDKLIF
91	CALGESFGGGPLFSDKLIF
92	CALGNSFGGGPLFSDKLIF
93	CALGQSFGGGPLFSDKLIF
94	CALGDSYGGGPIYTEKLIF
95	CALGESYGGGPIYTEKLIF
96	CALGNSYGGGPIYTEKLIF
97	CALGQSYGGGPIYTEKLIF
98	CALGDTYGGGPIYTEKLIF
99	CALGETYGGGPIYTEKLIF
100	CALGNTYGGGPIYTEKLIF
101	CALGQTYGGGPIYTEKLIF
102	CALGDSFGGGPIYTEKLIF
103	CALGESFGGGPIYTEKLIF
104	CALGNSFGGGPIYTEKLIF
105	CALGQSFGGGPIYTEKLIF
106	CALGDSYGGGPLFTEKLIF

[0270]

서열번호	폴리펩티드 서열
107	CALGESYGGGPLFTEKLIF
108	CALGNSYGGGPLFTEKLIF
109	CALGQSYGGGPLFTEKLIF
110	CALGDTYGGGPLFTEKLIF
111	CALGETYGGGPLFTEKLIF
112	CALGNTYGGGPLFTEKLIF
113	CALGQTYGGGPLFTEKLIF
114	CALGDSFGGGPLFTEKLIF
115	CALGESFGGGPLFTEKLIF
116	CALGNSFGGGPLFTEKLIF
117	CALGQSFGGGPLFTEKLIF
118	CALGDSYGGGPIYTNKLIF
119	CALGESYGGGPIYTNKLIF
120	CALGNSYGGGPIYTNKLIF
121	CALGQSYGGGPIYTNKLIF
122	CALGDTYGGGPIYTNKLIF
123	CALGETYGGGPIYTNKLIF
124	CALGNTYGGGPIYTNKLIF
125	CALGQTYGGGPIYTNKLIF
126	CALGDSFGGGPIYTNKLIF
127	CALGESFGGGPIYTNKLIF
128	CALGNSFGGGPIYTNKLIF
129	CALGQSFGGGPIYTNKLIF
130	CALGDSYGGGPLFTNKLIF
131	CALGESYGGGPLFTNKLIF
132	CALGNSYGGGPLFTNKLIF
133	CALGQSYGGGPLFTNKLIF
134	CALGDTYGGGPLFTNKLIF
135	CALGETYGGGPLFTNKLIF
136	CALGNTYGGGPLFTNKLIF

[0271]

서열번호	폴리펩티드 서열
137	CALGQTYGGGPLFTNKLIF
138	CALGDSFGGGPLFTNKLIF
139	CALGESFGGGPLFTNKLIF
140	CALGNSFGGGPLFTNKLIF
141	CALGQSFGGGPLFTNKLIF
142	CALGDSYGGGPIYSEKLIF
143	CALGESYGGGPIYSEKLIF
144	CALGNSYGGGPIYSEKLIF
145	CALGQSYGGGPIYSEKLIF
146	CALGDTYGGGPIYSEKLIF
147	CALGETYGGGPIYSEKLIF
148	CALGNTYGGGPIYSEKLIF
149	CALGQTYGGGPIYSEKLIF
150	CALGDSFGGGPIYSEKLIF
151	CALGESFGGGPIYSEKLIF
152	CALGNSFGGGPIYSEKLIF
153	CALGQSFGGGPIYSEKLIF
154	CALGDSYGGGPLFSEKLIF
155	CALGESYGGGPLFSEKLIF
156	CALGNSYGGGPLFSEKLIF
157	CALGQSYGGGPLFSEKLIF
158	CALGDTYGGGPLFSEKLIF
159	CALGETYGGGPLFSEKLIF
160	CALGNTYGGGPLFSEKLIF
161	CALGQTYGGGPLFSEKLIF
162	CALGDSFGGGPLFSEKLIF
163	CALGESFGGGPLFSEKLIF
164	CALGNSFGGGPLFSEKLIF
165	CALGQSFGGGPLFSEKLIF
166	CALGDSYGGGPIYSNKLIF

[0272]

서열번호	폴리펩티드 서열
167	CALGESYGGGPIYSNKLIF
168	CALGNSYGGGPIYSNKLIF
169	CALGQSYGGGPIYSNKLIF
170	CALGDTYGGGPIYSNKLIF
171	CALGETYGGGPIYSNKLIF
172	CALGNTYGGGPIYSNKLIF
173	CALGQTYGGGPIYSNKLIF
174	CALGDSFGGGPIYSNKLIF
175	CALGESFGGGPIYSNKLIF
176	CALGNSFGGGPIYSNKLIF
177	CALGQSFGGGPIYSNKLIF
178	CALGDSYGGGPLFSNKLIF
179	CALGESYGGGPLFSNKLIF
180	CALGNSYGGGPLFSNKLIF
181	CALGQSYGGGPLFSNKLIF
182	CALGDTYGGGPLFSNKLIF
183	CALGETYGGGPLFSNKLIF
184	CALGNTYGGGPLFSNKLIF
185	CALGQTYGGGPLFSNKLIF
186	CALGDSFGGGPLFSNKLIF
187	CALGESFGGGPLFSNKLIF
188	CALGNSFGGGPLFSNKLIF
189	CALGQSFGGGPLFSNKLIF
190	CALGDSYGGGPIYTDRLIF
191	CALGESYGGGPIYTDRLIF
192	CALGNSYGGGPIYTDRLIF
193	CALGQSYGGGPIYTDRLIF
194	CALGDTYGGGPIYTDRLIF
195	CALGETYGGGPIYTDRLIF
196	CALGNTYGGGPIYTDRLIF

[0273]

서열번호	폴리펩티드 서열
197	CALGQTYGGGPIYTDRLIF
198	CALGDSFGGGPIYTDRLIF
199	CALGESFGGGPIYTDRLIF
200	CALGNSFGGGPIYTDRLIF
201	CALGQSFGGGPIYTDRLIF
202	CALGDSYGGGPLFTDRLIF
203	CALGESYGGGPLFTDRLIF
204	CALGNSYGGGPLFTDRLIF
205	CALGQSYGGGPLFTDRLIF
206	CALGDTYGGGPLFTDRLIF
207	CALGETYGGGPLFTDRLIF
208	CALGNTYGGGPLFTDRLIF
209	CALGQTYGGGPLFTDRLIF
210	CALGDSFGGGPLFTDRLIF
211	CALGESFGGGPLFTDRLIF
212	CALGNSFGGGPLFTDRLIF
213	CALGQSFGGGPLFTDRLIF
214	CALGDSYGGGPIYSDRLIF
215	CALGESYGGGPIYSDRLIF
216	CALGNSYGGGPIYSDRLIF
217	CALGQSYGGGPIYSDRLIF
218	CALGDTYGGGPIYSDRLIF
219	CALGETYGGGPIYSDRLIF
220	CALGNTYGGGPIYSDRLIF
221	CALGQTYGGGPIYSDRLIF
222	CALGDSFGGGPIYSDRLIF
223	CALGESFGGGPIYSDRLIF
224	CALGNSFGGGPIYSDRLIF
225	CALGQSFGGGPIYSDRLIF
226	CALGDSYGGGPLFSDRLIF

[0274]

서열번호	폴리펩티드 서열
227	CALGESYGGGPLFSDRLIF
228	CALGNSYGGGPLFSDRLIF
229	CALGQSYGGGPLFSDRLIF
230	CALGDTYGGGPLFSDRLIF
231	CALGETYGGGPLFSDRLIF
232	CALGNTYGGGPLFSDRLIF
233	CALGQTYGGGPLFSDRLIF
234	CALGDSFGGGPLFSDRLIF
235	CALGESFGGGPLFSDRLIF
236	CALGNSFGGGPLFSDRLIF
237	CALGQSFGGGPLFSDRLIF

[0275]

[0276]

[표 6]

[0277] 본원에 기재된 폴리펩티드에 사용하기 위한 감마 TCR 기능적 영역 서열

서열번호	돌연변이체 (FE11 감마)
238	CATWDRPEIYYKKLF
239	CATWERPEIYYKKLF
240	CATWNRPEIYYKKLF
241	CATWQRPEIYYKKLF
242	CATWDKPEIYYKKLF
243	CATWEKPEIYYKKLF
244	CATWNKPEIYYKKLF
245	CATWQKPEIYYKKLF
246	CATWDRPDIYYKKLF
247	CATWERPDIYYKKLF
248	CATWNRPDIYYKKLF
249	CATWQRPDIYYKKLF
250	CATWDKPDIIYYKKLF
251	CATWEKPDIIYYKKLF
252	CATWNKPDIIYYKKLF
253	CATWQKPDIIYYKKLF

[0278]

서열번호	돌연변이체 (FE11 감마)
254	CATWDRPNIYYKKLF
255	CATWERPNIYYKKLF
256	CATWNRPNIYYKKLF
257	CATWQRPNIYYKKLF
258	CATWDKPNIYYKKLF
259	CATWEKPNIYYKKLF
260	CATWNKPNIYYKKLF
261	CATWQKPNIYYKKLF
262	CATWDRPQIYYKKLF
263	CATWERPQIYYKKLF
264	CATWNRPQIYYKKLF
265	CATWQRPQIYYKKLF
266	CATWDKQIYYKKLF
267	CATWEKPQIYYKKLF
268	CATWNKPQIYYKKLF
269	CATWQKPQIYYKKLF
270	CATWDRPELYKKLF
271	CATWERPELYKKLF
272	CATWNRPELYKKLF
273	CATWQRPELYKKLF
274	CATWDKPELYKKLF
275	CATWEKPELYKKLF
276	CATWNKPELYKKLF
277	CATWQKPELYKKLF
278	CATWDRPDLYKKLF
279	CATWERPDLYKKLF
280	CATWNRPDLYKKLF
281	CATWQRPDLYKKLF
282	CATWDKPDLYKKLF
283	CATWEKPDLYKKLF

[0279]

서열번호	돌연변이체 (FE11 감마)
284	CATWNKPDLYYKKLF
285	CATWQKPDLYYKKLF
286	CATWDRPNLYYKKLF
287	CATWERPNLYYKKLF
288	CATWNRPNLYYKKLF
289	CATWQRPNLYYKKLF
290	CATWDKPNLYYKKLF
291	CATWEKPNLYYKKLF
292	CATWNKPNLYYKKLF
293	CATWQKPNLYYKKLF
294	CATWDRPQLYYKKLF
295	CATWERPQLYYKKLF
296	CATWNRPQLYYKKLF
297	CATWQRPQLYYKKLF
298	CATWDKPQLYYKKLF
299	CATWEKPQLYYKKLF
300	CATWNKPQLYYKKLF
301	CATWQKPQLYYKKLF
302	CATWDRPEIFYKKLF
303	CATWERPEIFYKKLF
304	CATWNRPEIFYKKLF
305	CATWQRPEIFYKKLF
306	CATWDKPEIFYKKLF
307	CATWEKPEIFYKKLF
308	CATWNKPEIFYKKLF
309	CATWQKPEIFYKKLF
310	CATWDRPDIFYKKLF
311	CATWERPDIFYKKLF
312	CATWNRPDIFYKKLF
313	CATWQRPDIFYKKLF

[0280]

서열번호	돌연변이체 (FE11 감마)
314	CATWDKPDIFYKKLF
315	CATWEKPDIFYKKLF
316	CATWNKPDIFYKKLF
317	CATWQKPDIFYKKLF
318	CATWDRPNIFYKKLF
319	CATWERPNIFYKKLF
320	CATWNRPNIFYKKLF
321	CATWQRPNIFYKKLF
322	CATWDKPNIFYKKLF
323	CATWEKPNIFYKKLF
324	CATWNKPNIFYKKLF
325	CATWQKPNIFYKKLF
326	CATWDRPQIFYKKLF
327	CATWERPQIFYKKLF
328	CATWNRPQIFYKKLF
329	CATWQRPQIFYKKLF
330	CATWDKQPQIFYKKLF
331	CATWEKPQIFYKKLF
332	CATWNKPQIFYKKLF
333	CATWQKPQIFYKKLF
334	CATWDRPELFYKKLF
335	CATWERPELFYKKLF
336	CATWNRPPELFYKKLF
337	CATWQRPELFYKKLF
338	CATWDKPELFYKKLF
339	CATWEKPELFYKKLF
340	CATWNKPELFYKKLF
341	CATWQKPELFYKKLF
342	CATWDRPDLFYKKLF
343	CATWERPDLFYKKLF

[0281]

서열번호	돌연변이체 (FE11 감마)
344	CATWNRPDLFYKKLF
345	CATWQRPDLFYKKLF
346	CATWDKPDLYKKLF
347	CATWEKPDLYKKLF
348	CATWNKPDLFYKKLF
349	CATWQKPDLFYKKLF
350	CATWDRPNLFYKKLF
351	CATWERPNLFYKKLF
352	CATWNRPNLFYKKLF
353	CATWQRPNLFYKKLF
354	CATWDKPNLFYKKLF
355	CATWEKPNLFYKKLF
356	CATWNKPNLFYKKLF
357	CATWQKPNLFYKKLF
358	CATWDRPQLFYKKLF
359	CATWERPQLFYKKLF
360	CATWNRPQLFYKKLF
361	CATWQRPQLFYKKLF
362	CATWDKPQLFYKKLF
363	CATWEKPQLFYKKLF
364	CATWNKPQLFYKKLF
365	CATWQKPQLFYKKLF
366	CATWERPEVFYKKLF
367	CATWNRPEVFYKKLF
368	CATWQRPEVFYKKLF
369	CATWDKPEVFYKKLF
370	CATWEKPEVFYKKLF
371	CATWNKPEVFYKKLF
372	CATWQKPEVFYKKLF
373	CATWDRPDVFYKKLF

[0282]

서열번호	돌연변이체 (FE11 감마)
374	CATWERPDVFYKKLF
375	CATWNRPDVFYKKLF
376	CATWQRPDVFYKKLF
377	CATWDKPDVFYKKLF
378	CATWEKPDVFYKKLF
379	CATWNKPDVFYKKLF
380	CATWQKPDVFYKKLF
381	CATWDRPNVFYKKLF
382	CATWERPNVFYKKLF
383	CATWNRPNVFYKKLF
384	CATWQRPNVFYKKLF
385	CATWDKPNVFYKKLF
386	CATWEKPNVFYKKLF
387	CATWNKPNVFYKKLF
388	CATWQKPNVFYKKLF
389	CATWDRPQVFYKKLF
390	CATWERPQVFYKKLF
391	CATWNRPQVFYKKLF
392	CATWQRPQVFYKKLF
393	CATWDKQPQVFYKKLF
394	CATWEKPQVFYKKLF
395	CATWNKPQVFYKKLF
396	CATWQKPQVFYKKLF
397	CATWERPEVYYKKLF
398	CATWNRPPEVYYKKLF
399	CATWQRPPEVYYKKLF
400	CATWDKPEVYYKKLF
401	CATWEKPEVYYKKLF
402	CATWNKPEVYYKKLF
403	CATWQKPEVYYKKLF

[0283]

서열번호	돌연변이체 (FE11 감마)
404	CATWDRPDVYYKKLF
405	CATWERPDVYYKKLF
406	CATWNRPDVYYKKLF
407	CATWQRPDVYYKKLF
408	CATWDKPDVYYKKLF
409	CATWEKPDVYYKKLF
410	CATWNKPDVYYKKLF
411	CATWQKPDVYYKKLF
412	CATWDRPNVYYKKLF
413	CATWERPNVYYKKLF
414	CATWNRPNVYYKKLF
415	CATWQRPNVYYKKLF
416	CATWDKPNVYYKKLF
417	CATWEKPNVYYKKLF
418	CATWNKPNVYYKKLF
419	CATWQKPNVYYKKLF
420	CATWDRPQVYYKKLF
421	CATWERPQVYYKKLF
422	CATWNRPQVYYKKLF
423	CATWQRPQVYYKKLF
424	CATWDKPNVYYKKLF
425	CATWEKPNVYYKKLF
426	CATWNKPNVYYKKLF
427	CATWQKPNVYYKKLF
428	ATWDRPEIYYKKL

[0284]

실시예 20: 고형 또는 혈액학적 악성 종양의 뮤린 모델

[0285]

NOD.Cg-Prkcd^{scid} IL2rg^{tm1W_{jl}1}/SzJ(NSG) 마우스는 더 잭슨 라보라토리(Bar Harbor, ME, USA)로부터 수득하였고, NOD.Cg-Prkdc I12rg Tg(HLA-A24)3Dvs/Sz (NSG-A24) 마우스는 레오나르드 디. 숀츠(Leonard D. Shultz)(The Jackson Laboratory)에 의해 친절하게 제공되었다. 모든 마우스는 위트레흐트 대학의 중앙 동물 시설(Central Animal Facility)의 특정 병원균 비함유(SPF) 사육 장치에 수용된다. 실험은 현지 윤리위원회의 허가를 얻은 후 동물 실험에 관한 현재 네덜란드 법에 따르는 제도적 지침에 따라 수행된다. 마우스는 TEG 또는 모의 TCR 형질 도입된 T 세포로 처리된 후 인간 혈액 종양 세포의 주사 또는 인간 고형 종양 세포의 이식 후 아치사 전체 신체 조사를 받는다. 루시퍼라제 양성 종양은 생물발광 이미징에 의해 생체내에서 가시화된다. 마우스는 루시페린(Promega)의 i.p. 주입을 받기 전에 이소플루란에 의해 마취시킨다. 생물발광 이미지는 3세대 냉각된 GaAs 강화된 전하-결합된 장치 카메라를 사용함으로써 취득하고, 포토 비전 소프트웨어로 조절하고, M³비전 소프트웨어(모두 광자 영상 장치; Biospace Laboratory, Paris, France)로 분석했다. 종양 성장, 종양 비함유 생존 및 전반적인 생존은 모의 TCR T 세포와 비교하여 TEG 항-종양 활성을 평가하는 데 사용된다. 말초 혈액에서의 TEG 지속성을 매주 유동 세포 측정법으로 측정된다. 일주일에 두 번 임상 증상이 체중 측정을 포함하여 채점된다. 사전 정의된 인간 지점에 도달하거나 실험이 끝난 경우, 마우스를 부검 및 병리학적 스크리닝을 위해 안락사시킨다.

[0286]

실시예 21: V δ 1 γ δ TCR 라이브러리 생성

[0287]

RNA는 RNeasy 키트(Qiagen)를 사용하여 건강한 공여자의 PBMC로부터 MACS 단리에 의해 수득된 γ δ T 세포로부터 추출시킨다. δ TCR 및 γ TCR에 대한 특이적 cDNA는 δ TCR 또는 γ TCR의 3' 불변 영역에서 특정 프라이머를 사용하여 Superscript® II 역전사 효소(Thermofisher)로 합성한다. V δ 1 TCR DNA는 V δ 1 유전자 특이적 5' 프라이머 및 3' 불변 영역 프라이머를 사용하여 증폭시킨다. 이 DNA는 δ TCR 유전자와 동일한 프로모터하에 퓨로 마이신 내성 유전자를 함유하는 레트로바이러스 발현 플라스미드에 결합된다. 유사한 전략이 δ TCR 유전자에 대해 수행된다. V γ 2/4, V γ 3/5 및 V γ 8에 대한 유전자 특이적 5' 프라이머 및 3' 불변 영역 프라이머를 사용

하여 이들 γ TCR 유전자를 증폭시킨다. PCR 생성물은 γ TCR 유전자와 동일한 프로모터하에 네오마이신 내성 유전자를 함유하는 레트로바이러스 발현 플라스미드에 결찰시킨다. 결찰 혼합물을 사용하여 열 충격 프로토콜을 사용하여 화학적 능력을 갖는 이.콜라이(*E.coli*) DH5 α 세포를 형질 전환시킨다. 형질 전환된 이.콜라이는 플라스미드 DNA의 추출을 위해 밤새 배양물을 접종하는 데 사용한다.

[0289] *V δ 1-V γ TCR 라이브러리를 사용하는 주르캇 세포의 형질 도입*

[0290] 피닉스 amphi 세포는 V δ 1 TCR 유전자 및 V γ 유전자를 함유하는 레트로바이러스 발현 플라스미드뿐만 아니라 레트로바이러스 헬퍼 플라스미드 pHIT60 및 pCOLtGalV로 형질감염시킨다. 형질감염 후 48시간에, 배양 배지를 함유하는 바이러스는 주르캇 세포의 형질 도입용으로 사용한다. 이 과정은 1회 더 반복한다. 성공적으로 형질 도입된 주르캇 세포는 800 μ g/ml G418 및 1 μ g/ml 퓨로마이신을 사용하여 선택된다. 추가의 γ 8 TCR MACS 단리는 쌍을 이룬 γ 및 δ TCR 쇄를 발현하는 주르캇 세포를 포함하도록 수행된다.

[0291] *K562-HLA-A * 24:02 반응성 V δ 1 γ δ TCR의 스크리닝*

[0292] V δ 1 γ δ TCR 라이브러리로 형질 도입된 주르캇 세포는 K562 세포와 1:3 비율로 밤새 배양한다. 세포는 항-CD69-APC 및 항-CD3-PE로 염색하고, 유동 세포 측정법을 사용하여 분류한다. 분류된 비활성화 주르캇 세포 (CD3 $^+$ CD69 $^-$)는 휴지시키고, HLA-A * 24:02 형질 도입된 K562 세포를 사용하여 밤새 시뮬레이션하기 전 1주일 동안 확장시킨다. 세포는 항-CD69-APC 및 항-CD3-PE로 다시 염색하고, CD3 $^+$ CD69 $^+$ 세포는 96 웰 플레이트에서 분류된 단일 세포이다. V δ 1 γ δ TCR 주르캇 클론은 K562-HLA-A * 24:02에 대한 반응성 및 K562 세포에 대한 비반응성에 대해 다시 평가한다. 진정한 K562-HLA-A * 24:02 반응성 V δ 1 γ δ TCR 주르캇 클론을 서열분석하여 γ 및 δ TCR 서열을 결정한다.

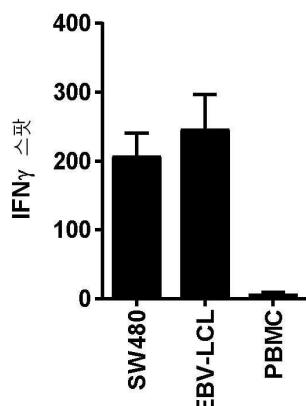
[0293] **실시예 22: 안정성 시험:**

[0294] 본원에 기재된 적어도 하나의 폴리펩티드 또는 세포, 예를 들어, 본원에 기재된 폴리펩티드를 발현하는 가공된 세포를 함유하는 조성물 또는 본원에 기재된 약제학적 조성물은 25°C 또는 4°C에서 밀폐된 용기에 저장하고, 용기를 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% 또는 95%의 상대 습도를 갖는 대기에 위치시킨다. 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 1년, 1.5년, 2년, 2.5년 또는 3년 후에, 적어도 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%의 약제학적 조성물이 표준 프로토콜에 의해 결정된 바와 같이 잔류한다.

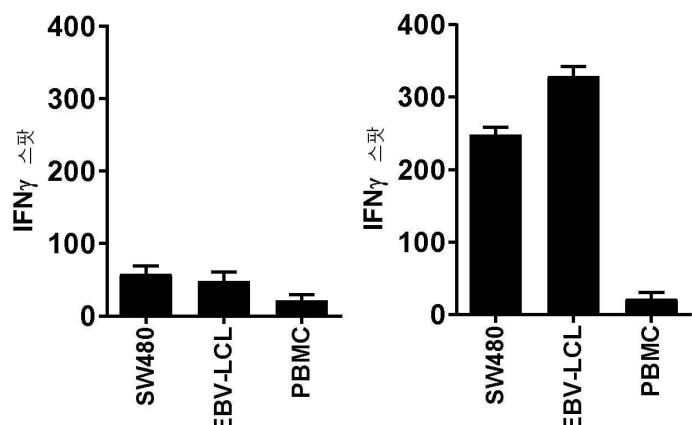
[0295] 본 발명의 특정 구현예가 본원에 제시되고 기재되었지만, 이러한 구현예는 단지 예로써 제공된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명으로부터 벗어나지 않고 당업자에게 다수의 변형, 변화 및 치환이 발생할 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 구현예에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는 데 사용될 수 있음을 이해해야 한다. 하기 청구범위는 본 발명의 범위를 정의하고, 이들 청구범위의 범위 내에 있는 방법 및 구조물 및 이들의 등가물이 이에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

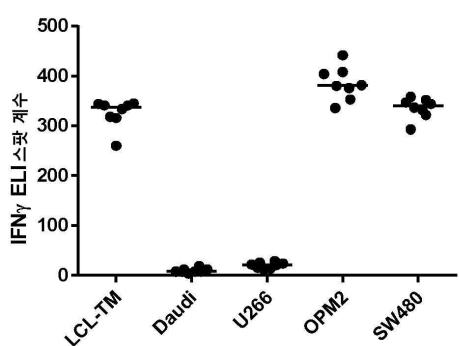
도면 1a



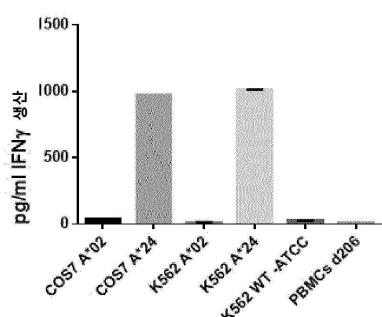
도면1b



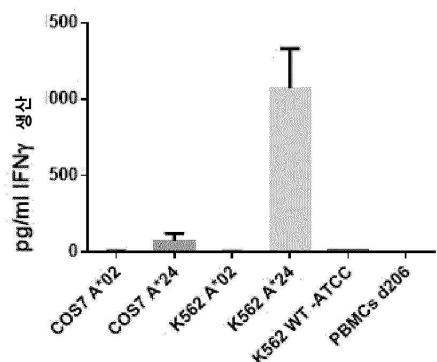
도면2



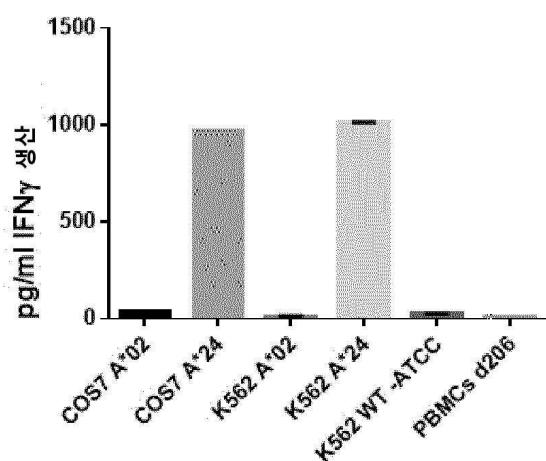
도면3a



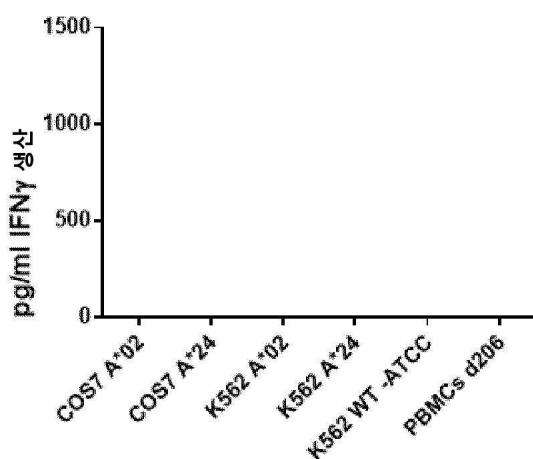
도면3b



도면4a



도면4b



도면5

CLUSTAL W (1.83) 다중 서열 정렬

```

HLA_A02 MAVMAPRTLVLSSGALALTQTWAGSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVG
HLA_A24 MAVMAPRTLVLSSGALALTQTWAGSHSMRYFSTSVPGRGEPRFIAVG
*****  

HLA_A02 YVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHR
HLA_A24 YVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETGKVKAHSDRE
*****  

HLA_A02 DLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSWRFLRGYHQYAYDGKDYL
HLA_A24 NLRIALRYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSWRFLRGYHQYAYDGKDYL
: * *****: * :*****: *****: *****: *****: *****:  

HLA_A02 KEDLRSWTAADMMAQTTHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGK
HLA_A24 KEDLRSWTAADMMAQITKRKWEAAHVAEQQRAYLEGTCVDGLRRYLENGK
*****: * :*****: *****: *****:  

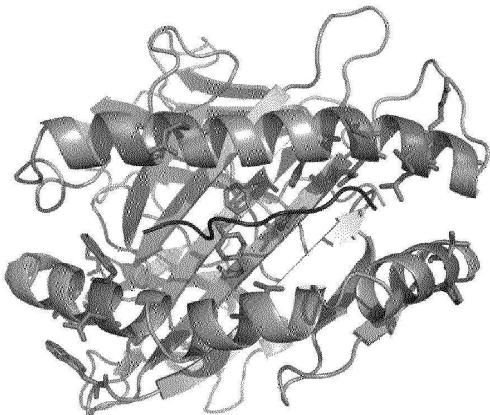
HLA_A02 ETLQRDAPKTHMTHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTO
HLA_A24 ETLQRDAPKTHMTHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTO
*****: * :*****: *****: *****:  

HLA_A02 DTELVETRPGDGTFOQWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE
HLA_A24 DTELVETRPGDGTFOQWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE
*****: * :*****: *****: *****:  

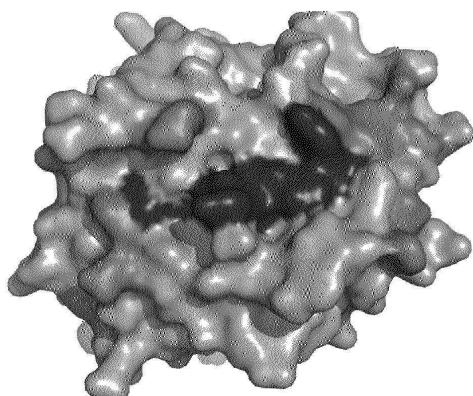
HLA_A02 SSQPTIPIVGIIAGLVLFGAVITGAVVAAVMWRRKSSDRKGGSYSQAASS
HLA_A24 SSQPTVPIVGIIAGLVLFGAVITGAVVAAVMWRRNSSDRKGGSYSQAASS
*****: * :*****: *****: *****:  


```

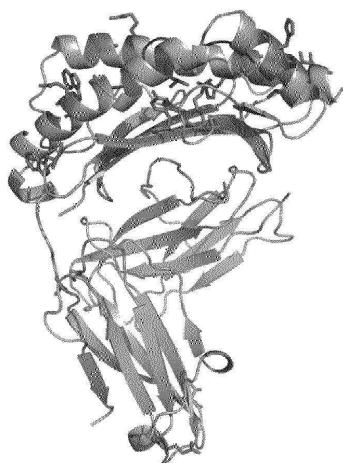
도면6a



도면6b



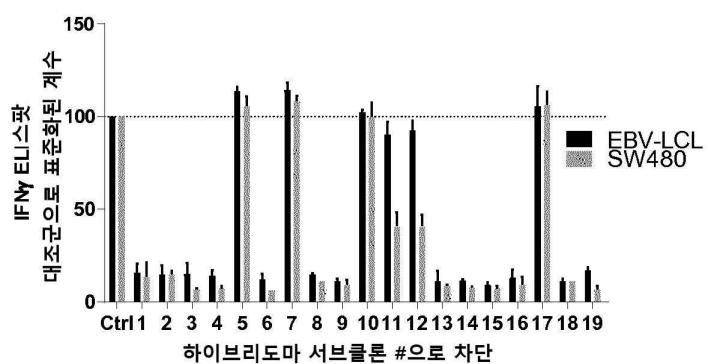
도면7a



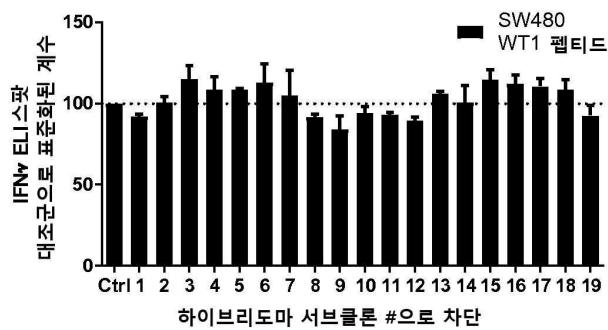
도면7b



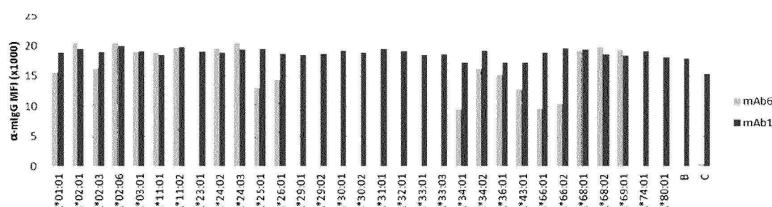
도면8a



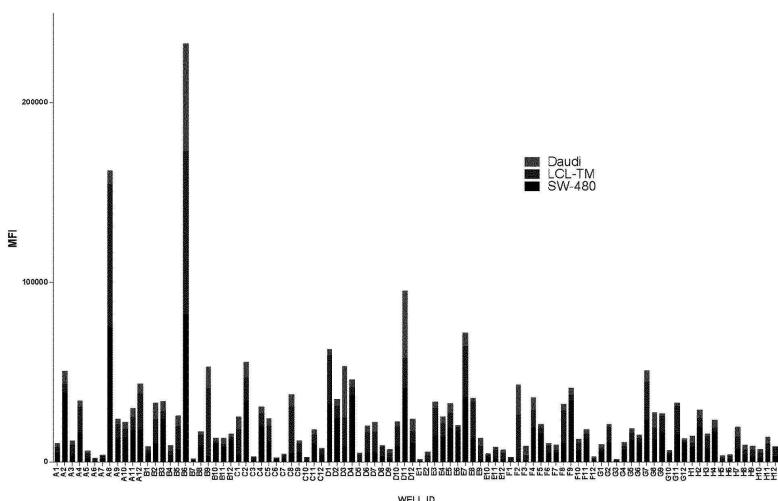
도면8b



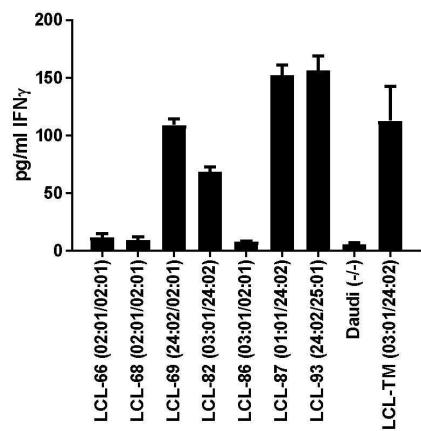
도면8c



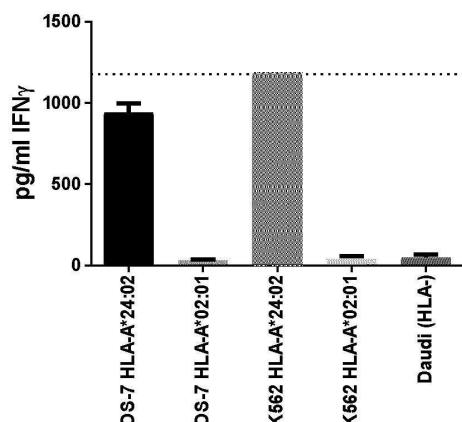
도면9



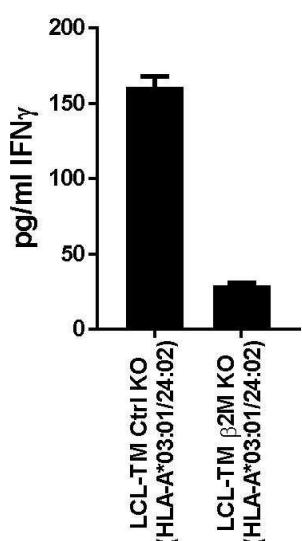
도면 10a



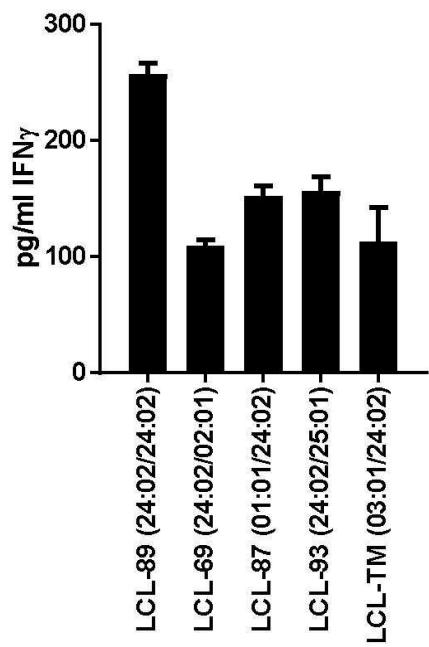
도면 10b



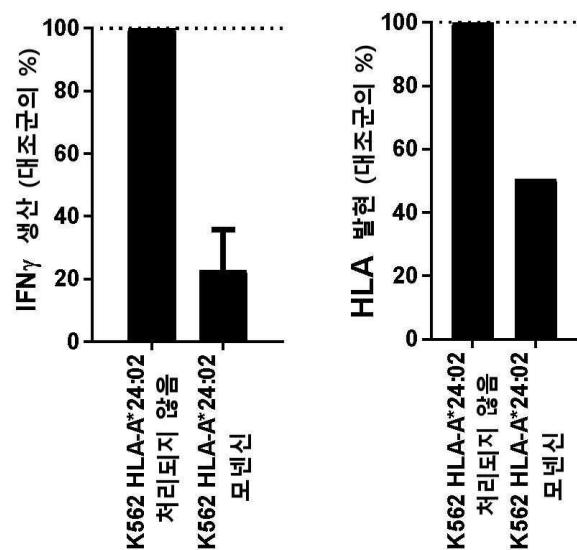
도면 10c



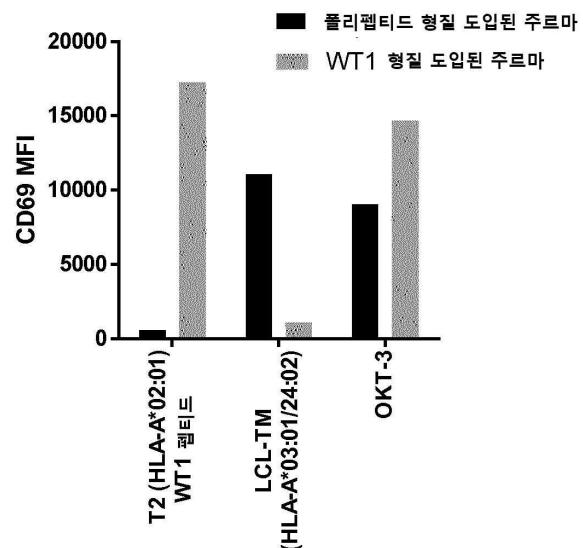
도면 10d



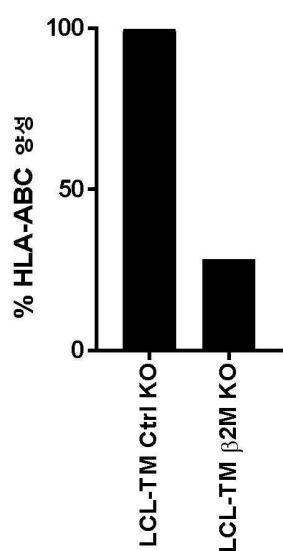
도면 10e



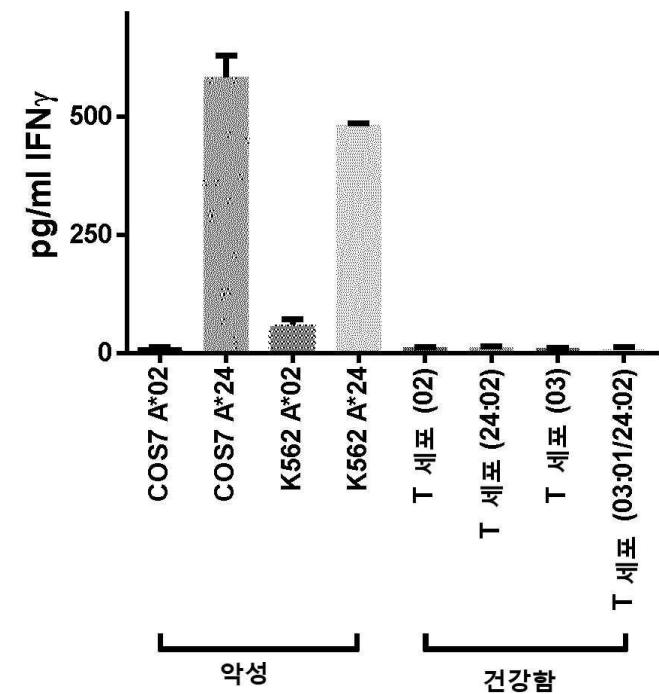
도면10f



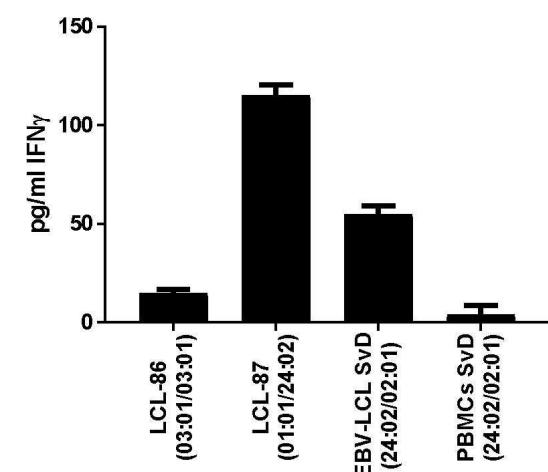
도면11



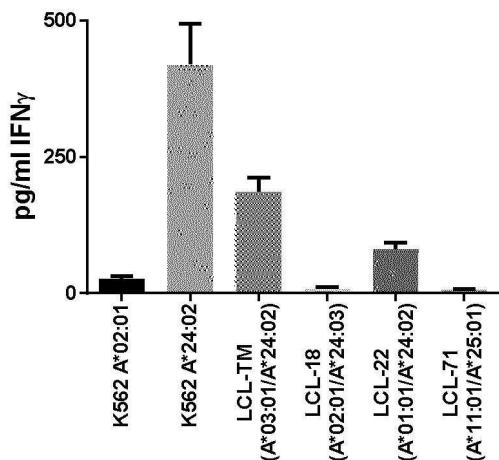
도면 12a



도면 12b



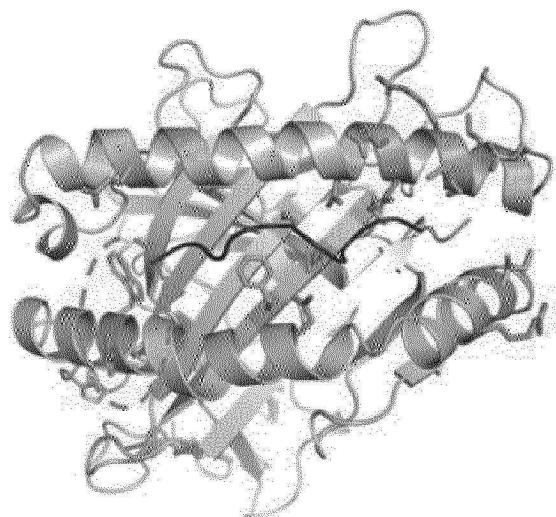
도면 13a



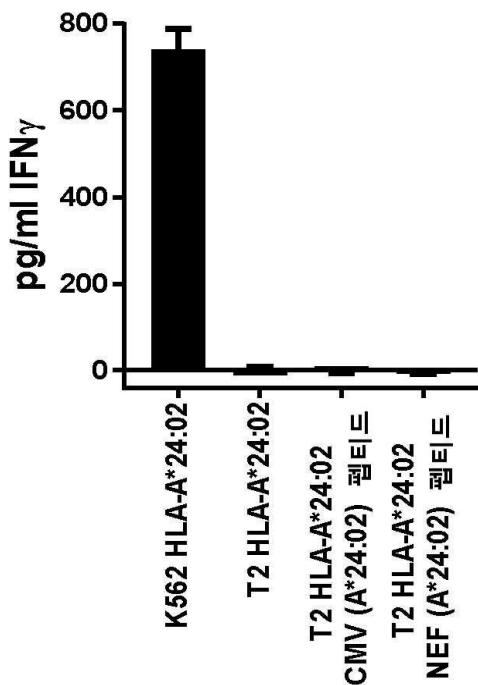
도면 13b

AA 위치	180	160	170
A*24:02:01:01	HVAEQQRAYL	EGTCV DG LRR	YLENGKETLQ
A*02:01:01:01	-----L-----	-----EW-----	-----
A*24:03:01:01	-----	-----EW-----	-----
A*25:01:01	-E---W-----	--R--EW---	-----

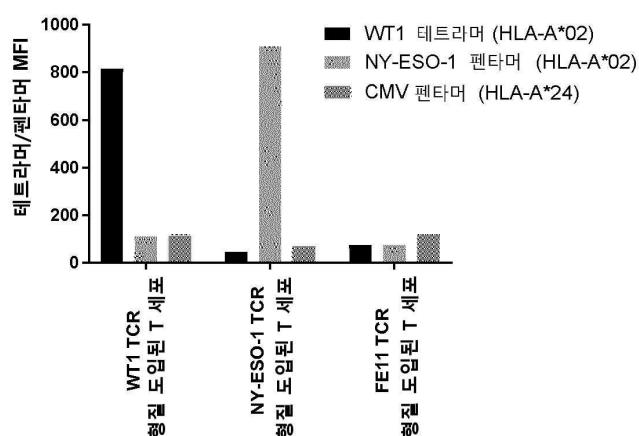
도면 13c



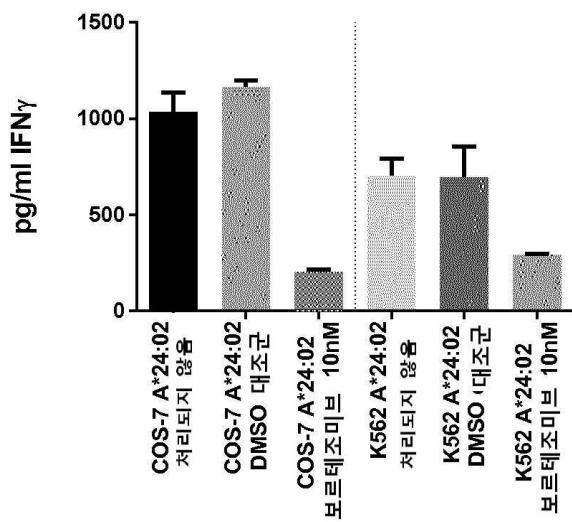
도면 13d



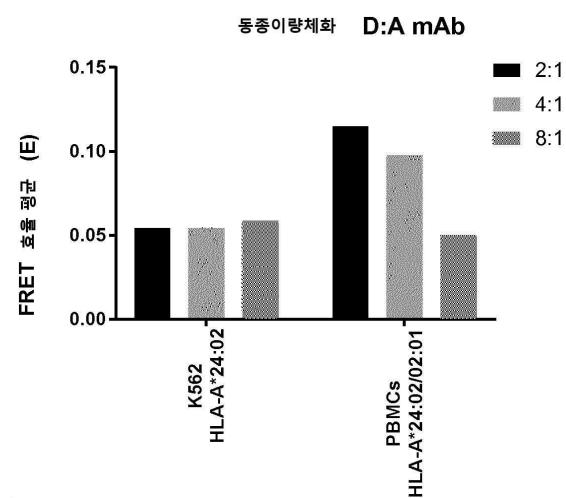
도면 13e



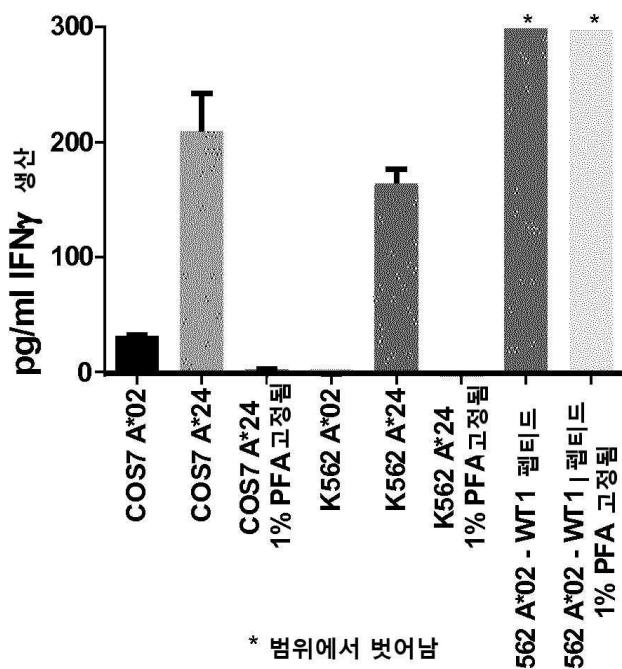
도면 13f



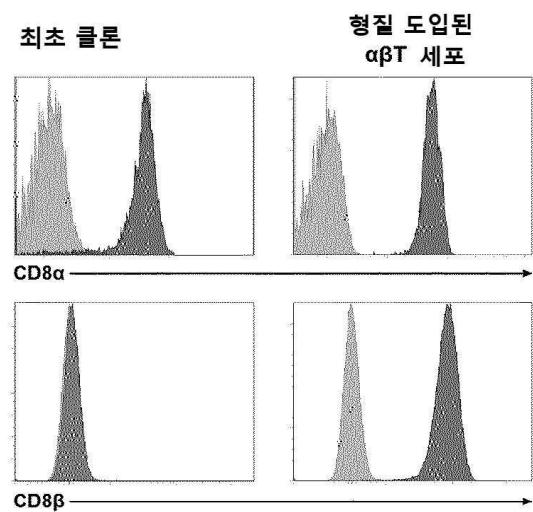
도면 13g



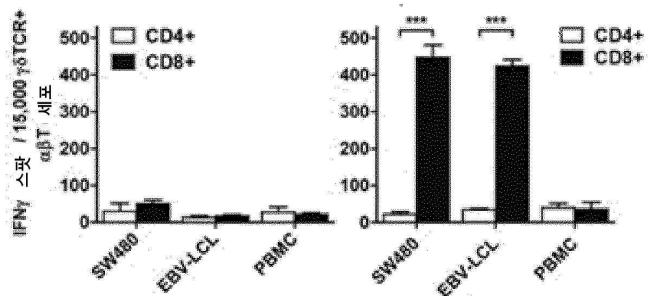
도면 13h



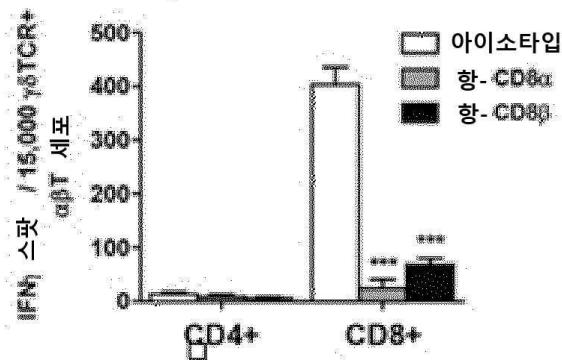
도면 14a



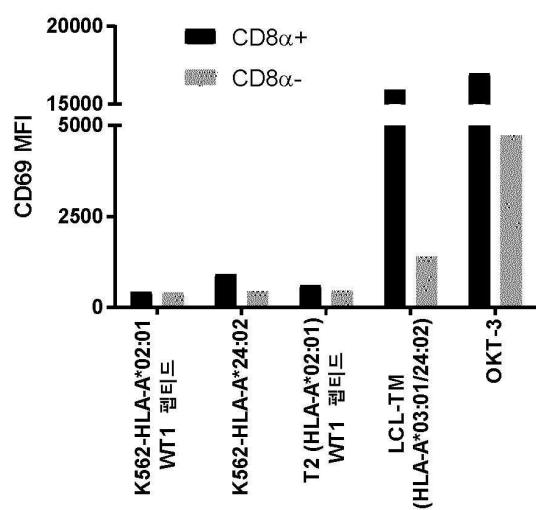
도면 14b



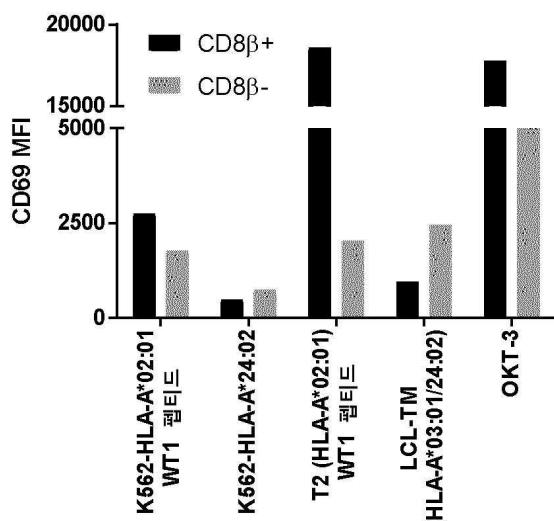
도면 14c



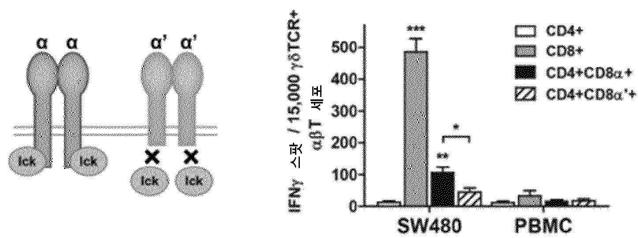
도면 14d



도면 14e



도면14f



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> GADETA B.V.

<120> HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN RESTRICTED GAMMA DELTA T CELL RECEPTORS

AND METHODS OF USE THEREOF

<130> IPA181526-NL

<150> EP 16173970.1

<151> 2016-06-10

<150> EP 16173986.7

<151> 2016-06-10

<160> 444

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 3416

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

gagaagccaa tcagtgtcgt cgcggtcgct gttctaaagt ccgcacgcac ccaccggac	60
tcagattctc cccagacgcc gaggatggcc gtcatggcgc cccgaaccct cctcctgcta	120
ctctcgggg ccctgtccct gacccagacc tggcggtg agtgcgggt cgggaggaa	180
accgcctctg cggggagaag caaggggcc tcctggcgg ggcgcaggac cggggagcc	240
gcgcggggag gagggtcggg caggtctcg ccactgtcg ccccgaggct cccactccat	300
gaggatattc ttcacatccg tgtccggcc cggccgggg gagccccgt tcatgcgt	360
gggctacgtg gacgacacgc agttcgtgct gttcgacagc gacgccgcga gccagaagat	420
ggagccgcgg ggcgcgtgga tagagcagga gggccggag tattggacc aggagacacg	480

gaatatgaag gcccaactcac agactgacccg agcgaacctg gggaccctgc gcggtacta	540
caaccagagc gaggacgggtg agtgaccccg gcccggggcg caggtcacga cccctcatcc	600
cccacggacg gcccagggtcg cccacagtct cccgggtccga gatccacccc gaagccgccc	660
gactccgaga cccttgtccc gggagaggcc caggcgcctt taccgggttt catttcagt	720
tttaggc当地 aatccccccg ggttgtcg ggcggggcg ggctgggggg actgggtga	780
ccgcgggtc gggccaggt tctcacacca tccagataat gtatggctgc gacgtgggc	840
cggacggcgc ctccctccgc gggtaaccgc aggacgccta cgacggcaag gattacatcg	900
ccctgaacga ggacctgcgc tcttgaccg cggcggacat ggcagctcag atcaccaagc	960
gcaagtggga ggcggtccat gcccgggagc agcggagagt ctacctggag ggccgggtgc	1020
tggacgggct ccgcagatac ctggagaacg ggaaggagac gctgcagcgc acgggtacca	1080
ggggccacgg ggcgcctccc tgatgccta tagatctccc gggctggcct cccacaagga	1140
ggggagacaa ttgggaccaa cactagaata tcaccctccc tctggtccctg agggagagga	1200
atcctctgg gttccagat cctgtaccag agagtgactc tgaggttccg ccctgctc	1260
tgacacaatt aaggataaa atctctgaag gagtgacggg aagacgatcc ctcgaatact	1320
gatgagtggc tcccttgac accggcagca gccttgggcc cgtgacttt cctctcaggc	1380
cttggctct gttcacact caatgtgtgt ggggtctga gtccagcact tctgagtctc	1440
tcagcccca ctcaagggtcag gaccagaagt cgctgtccc ttctcaggga atagaagatt	1500
atcccaagggtg cctgtgtcca ggctgggtc tgggtctgt gctctttcc ccatccggg	1560
tgtcctgtcc attctcaaga tggccacatg cgtgtggtg gagtgccca tgacagatgc	1620
aaaatgcctg aattttctga ctttccctg cagacccccc caagacacat atgacccacc	1680
accccatctc tgaccatgag gccaccctga ggtgctggc cctggcttc taccctgcgg	1740
agatcacact gacctggcag cggatgggg aggaccagac ccaggacacg gagctcgtgg	1800
agaccaggcc tgcagggat ggaaccttcc agaagtggc ggctgtggtg gtgcctctg	1860
gagaggagca gagatacacc tgccatgtgc agcatgaggg tctgccaag cccctcaccc	1920
tgagatgggg taaggaggga gatgggggtg tcatgtctt tagggaaagc aggagcctct	1980
ctggagaccc tttagcagggt cagggccct cacctcccc tctttccca gagctgtctt	2040
cccaagccac catccccatc gtggccatca ttgctggcct ggttctcctt ggagctgtga	2100
tcactggagc tttgggtcgct gccgtatgt ggaggaggaa gagctcaggt ggagaagggg	2160
tgaagggtgg ggtctgagat ttctgtctc actgagggtt ccaagccca gctagaaatg	2220

tgccctgtct cattactggg aagcaccc cacaatcatg ggccgaccca gcctggccc	2280
tgtgtgccag cacttactct ttgttaaagc acctgttaaa atgaaggaca gatttatcac	2340
cttgattacg gcggtgatgg gacctgatcc cagcagtac aagtacagg ggaaggtccc	2400
tgaggacaga cctcaggagg gctatggtc caggacccac acctgcttc ttcatgtttc	2460
ctgatccgc cctgggtctg cagtcacaca tttctggaaa ctctctggg gtccaaagact	2520
aggaggttcc tctaggacct taaggccctg gtcctttct ggtatctcac aggacattt	2580
cttcccacag atagaaaagg agggagttac actcaggctg caagtaagta tgaaggagc	2640

tgtatgcctga ggtccttggg atattgttt tggtggccca tggggagct caccacccc	2700
acaatccctc ctctagccac atcttcttgt ggtatgtacc agtttgtt ttttgttac	2760
cccaggcagt gacagtgcac agggctctga tgtgtcttc acagctgtta aaggtgagag	2820
cttggaggc ctgtatgttgg ttgggtgttgg ggtggaaacag tggacacagc tgtgtatgg	2880
ggtttcttg cgttggatgt attgagcatg cgatggctg tttaaagggtgt gaccctcac	2940
tgtgtatggat atgaatttgtt tcatgaatat tttttctat agtgtgagac agctgcctt	3000
tgtggactg agaggcaaga gttgttccctg ccctccctt tgtgacttga agaaccctga	3060

ctttgtttct gcaaaggcac ctgcatgtgt ctgtgttgcgt gtggcataa tgtgaggagg	3120
tggggagagc accccacccc catgtccacc atgaccctct tccacgctg acctgtgtc	3180
cctctccaaat catcttcctt gttccagaga ggtggggctg aggtgtctcc atctctgtct	3240
caacttcatg gtgcactgag ctgttaacttc ttccctccct attaaaattta gaacctgagt	3300
ataaaatttac ttctcaaat tcttgccatg agaggttcatg gagttaattta aaggagaaga	3360
ttccctaaat ttgagagaca aaattaatgg aacgcgttgcg aaccccttccatg agtcca	3416

<210> 2

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 2

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Glu Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 3

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 3

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 4

<211> 309

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 4

Met Gly Trp Ala Leu Leu Val Leu Leu Ala Phe Leu Ser Pro Ala Ser

1 5 10 15

Gln Lys Ser Ser Asn Leu Glu Gly Gly Thr Lys Ser Val Thr Arg Pro
20 25 30

Thr Arg Ser Ser Ala Glu Ile Thr Cys Asp Leu Thr Val Ile Asn Ala

35 40 45

Phe Tyr Ile His Trp Tyr Leu His Gln Glu Gly Lys Ala Pro Gln Arg

50 55 60

Leu Leu Tyr Tyr Asp Val Ser Asn Ser Lys Asp Val Leu Glu Ser Gly

65 70 75 80

Leu Ser Pro Gly Lys Tyr Tyr His Thr Pro Arg Arg Trp Ser Trp

85 90 95

Ile Leu Ile Leu Arg Asn Leu Ile Glu Asn Asp Ser Gly Val Tyr Tyr

100 105 110

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Glu Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe Gly

115 120 125

Ser Gly Thr Thr Leu Val Val Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val

130 135 140

Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu

145 150 155 160

Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp

165 170 175

Val Ile Lys Ile His Trp Glu Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly

180 185 190

Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr Asn Asp Thr Tyr Met Lys Phe

195 200 205

Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu Lys Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys

210 215 220

Ile Val Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile

225 230 235 240

Phe Pro Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn

245 250 255

Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr

260 265 270

Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr

275 280 285

Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys

290 295 300

Asn Gly Glu Lys Ser

305

<210> 5

<211> 293

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 5

Met Val Phe Ser Ser Leu Leu Cys Val Phe Val Ala Phe Ser Tyr Ser
 1 5 10 15
 Gly Ser Ser Val Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Ser Ser Val Ser
 20 25 30

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

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

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

Phe Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr

225 230 235 240

Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile

245 250 255

Val His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu

260 265 270

Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala

275 280 285

Lys Leu Phe Phe Leu

290

<210> 6

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 6

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 7

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 7

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Tyr Gly Gly Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 8

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 8

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Tyr Gly Gly Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 9

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 9

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 10

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 10

Cys Ala Leu Gly Asp Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 11

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 11

Cys Ala Leu Gly Glu Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 12

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 12

Cys Ala Leu Gly Asn Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 13

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 13

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 14

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 14

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Phe Gly Gly Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 15

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 15

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Phe Gly Gly Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 16

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 16

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 17

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 17

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 18

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 18

Cys Ala Leu Gly Asp Thr Phe Gly Gly Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 19

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 19

Cys Ala Leu Gly Glu Thr Phe Gly Gly Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 20

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 20

Cys Ala Leu Gly Asn Thr Phe Gly Gly Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 21

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 21

Cys Ala Leu Gly Gln Thr Phe Gly Gly Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 22

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 22

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

1

5

10

15

Leu Ile Phe

<210> 23

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 23

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Tyr Ala Gly Gly Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1

5

10

15

Leu Ile Phe

<210> 24

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 24

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Tyr Ala Gly Gly Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 25

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 25

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 26

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 26

Cys Ala Leu Gly Asp Thr Tyr Ala Gly Gly Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 27

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 27

Cys Ala Leu Gly Glu Thr Tyr Ala Gly Gly Pro Leu Tyr Thr Asp Lys
 1 5 10 15
 Leu Ile Phe

<210> 28

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 28

Cys Ala Leu Gly Asn Thr Tyr Ala Gly Gly Pro Leu Tyr Thr Asp Lys
 1 5 10 15
 Leu Ile Phe

<210> 29

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 29

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

1 5 10 15
 Leu Ile Phe

<210> 30

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 30

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 31

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 31

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Tyr Gly Ala Gly Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 32

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 32

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Tyr Gly Ala Gly Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 33

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 33

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 34

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 34

Cys Ala Leu Gly Asp Thr Tyr Gly Ala Gly Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 35

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 35

Cys Ala Leu Gly Glu Thr Tyr Gly Ala Gly Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 36

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 36

Cys Ala Leu Gly Asn Thr Tyr Gly Ala Gly Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 37

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 37

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 38

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 38

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

1

5

10

15

Leu Ile Phe

<210> 39

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 39

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Tyr Gly Gly Ala Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1

5

10

15

Leu Ile Phe

<210> 40

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 40

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Tyr Gly Gly Ala Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1

5

10

15

Leu Ile Phe

<210> 41

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 41

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 42

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 42

Cys Ala Leu Gly Asp Thr Tyr Gly Ala Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 43

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 43

Cys Ala Leu Gly Glu Thr Tyr Gly Ala Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 44

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 44

Cys Ala Leu Gly Asn Thr Tyr Gly Gly Ala Pro Leu Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 45

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 45

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 46

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 46

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 47

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 47

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asp Lys

1

5

10

15

Leu Ile Phe

<210> 48

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 48

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asp Lys

1

5

10

15

Leu Ile Phe

<210> 49

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 49

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asp Lys
 1 5 10 15
 Leu Ile Phe

<210> 50

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 50

Cys Ala Leu Gly Asp Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asp Lys
 1 5 10 15
 Leu Ile Phe

<210> 51

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 51

Cys Ala Leu Gly Glu Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asp Lys
 1 5 10 15
 Leu Ile Phe

<210> 52

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 52

Cys Ala Leu Gly Asn Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asp Lys
1 5 10 15
Leu Ile Phe

<210> 53

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 53

Cys Ala Leu Gly Gln Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asp Lys
1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 54

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 54

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asp Lys
1 5 10 15
Leu Ile Phe

<210> 55

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 55

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 56

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 56

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 57

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 57

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 58

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 58

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 59

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 59

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 60

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 60

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 61

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 61

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 62

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 62

Cys Ala Leu Gly Asp Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 63

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 63

Cys Ala Leu Gly Glu Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 64

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 64

Cys Ala Leu Gly Asn Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 65

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 65

Cys Ala Leu Gly Gln Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 66

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 66

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 67

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 67

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 68

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 68

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 69

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 69

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 70

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 70

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 71

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 71

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 72

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 72

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 73

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 73

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 74

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 74

Cys Ala Leu Gly Asp Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 75

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 75

Cys Ala Leu Gly Glu Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 76

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 76

Cys Ala Leu Gly Asn Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 77

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 77

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 78

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 78

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 79

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 79

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 80

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 80

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 81

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 81

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 82

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 82

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 83

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 83

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Tyr Gly Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 84

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 84

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Tyr Gly Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 85

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 85

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 86

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 86

Cys Ala Leu Gly Asp Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 87

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 87

Cys Ala Leu Gly Glu Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 88

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 88

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 89

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 89

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 90

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 90

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 91

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 91

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 92

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 92

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 93

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 93

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asp Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 94

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 94

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 95

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 95

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 96

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 96

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 97

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 97

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Tyr Gly Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 98

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 98

Cys Ala Leu Gly Asp Thr Tyr Gly Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 99

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 99

Cys Ala Leu Gly Glu Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 100

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 100

Cys Ala Leu Gly Asn Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 101

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 101

Cys Ala Leu Gly Gln Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 102

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 102

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 103

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 103

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 104

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 104

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210

> 105

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 105

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 106

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 106

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 107

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 107

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 108
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 108
 Cys Ala Leu Gly Asn Ser Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Glu Lys
 1 5 10 15
 Leu Ile Phe

<210> 109
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 109
 Cys Ala Leu Gly Gln Ser Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Glu Lys
 1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 110
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 110

Cys Ala Leu Gly Asp Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Glu Lys
 1 5 10 15
 Leu Ile Phe

<210> 111

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 111

Cys Ala Leu Gly Glu Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Glu Lys
 1 5 10 15
 Leu Ile Phe

<210> 112

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 112

Cys Ala Leu Gly Asn Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Glu Lys
 1 5 10 15
 Leu Ile Phe

<210

> 113

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 113

Cys Ala Leu Gly Gln Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 114

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 114

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 115

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 115

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Thr Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 116

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 116

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Thr Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 117

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 117

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 118

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 118

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 119
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 119
 Cys Ala Leu Gly Glu Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asn Lys
 1 5 10 15
 Leu Ile Phe

<210> 120
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 120
 Cys Ala Leu Gly Asn Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asn Lys
 1 5 10 15
 Leu Ile Phe

<210
 > 121
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 121

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 122

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 122

Cys Ala Leu Gly Asp Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 123

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 123

Cys Ala Leu Gly Glu Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 124

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 124

Cys Ala Leu Gly Asn Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 125

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 125

Cys Ala Leu Gly Gln Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 126

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 126

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 127

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 127

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 128

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 128

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210>

> 129

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 129

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 130

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 130

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 131

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 131

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 132

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 132

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 133

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 133

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 134

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 134

Cys Ala Leu Gly Asp Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 135

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 135

Cys Ala Leu Gly Glu Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asn Lys
 1 5 10 15
 Leu Ile Phe

<210> 136

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 136

Cys Ala Leu Gly Asn Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asn Lys
 1 5 10 15
 Leu Ile Phe

<210

> 137

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 137

Cys Ala Leu Gly Gln Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asn Lys
 1 5 10 15
 Leu Ile Phe

<210> 138

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 138

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 139

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 139

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 140

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 140

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 141

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 141

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 142

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 142

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 143

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 143

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 144

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 144

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210

> 145

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 145

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 146

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 146

Cys Ala Leu Gly Asp Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 147

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 147

Cys Ala Leu Gly Glu Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 148

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 148

Cys Ala Leu Gly Asn Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 149

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 149

Cys Ala Leu Gly Gln Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 150

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 150

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 151

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 151

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 152

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 152

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210>

> 153

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 153

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 154

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 154

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Ser Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 155

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 155

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Tyr Gly Gly Gly Pro Leu Phe Ser Glu Lys

1

5

10

15

Leu Ile Phe

<210> 156

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 156

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Tyr Gly Gly Gly Pro Leu Phe Ser Glu Lys

1

5

10

15

Leu Ile Phe

<210> 157

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 157

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Ser Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 158

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 158

Cys Ala Leu Gly Asp Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Ser Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 159

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 159

Cys Ala Leu Gly Glu Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Ser Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 160

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 160

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210>

> 161

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 161

Cys Ala Leu Gly Gln Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Ser Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 162

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 162

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 163

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 163

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Ser Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 164

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 164

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Ser Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 165

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 165

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Ser Glu Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 166

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 166

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 167

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 167

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 168

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 168

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210>

> 169

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 169

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 170

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 170

Cys Ala Leu Gly Asp Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 171

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 171

Cys Ala Leu Gly Glu Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asn Lys

1

5

10

15

Leu Ile Phe

<210> 172

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 172

Cys Ala Leu Gly Asn Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asn Lys

1

5

10

15

Leu Ile Phe

<210> 173

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 173

Cys Ala Leu Gly Gln Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asn Lys

1

5

10

15

Leu Ile Phe

<210> 174

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 174

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 175

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 175

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 176

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 176

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210

> 177

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 177

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Phe Gly Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 178

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 178

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Tyr Gly Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 179

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 179

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Tyr Gly Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 180
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 180

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asn Lys
 1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 181
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 181

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asn Lys
 1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 182
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 182

Cys Ala Leu Gly Asp Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asn Lys
 1 5 10 15
 Leu Ile Phe

<210> 183

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 183

Cys Ala Leu Gly Glu Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asn Lys
 1 5 10 15
 Leu Ile Phe

<210> 184

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 184

Cys Ala Leu Gly Asn Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asn Lys
 1 5 10 15
 Leu Ile Phe

<210>

> 185

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 185

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 186

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 186

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 187

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 187

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 188

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 188

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 189

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 189

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asn Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 190

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 190

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 191
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 191
 Cys Ala Leu Gly Glu Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asp Arg
 1 5 10 15
 Leu Ile Phe

<210> 192
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 192
 Cys Ala Leu Gly Asn Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asp Arg
 1 5 10 15
 Leu Ile Phe

<210
 > 193
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 193

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 194

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 194

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 195

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 195

Cys Ala Leu Gly Glu Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 196

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 196

Cys Ala Leu Gly Asn Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 197

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 197

Cys Ala Leu Gly Gln Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 198

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 198

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 199

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 199

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 200

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 200

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210>

> 201

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 201

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Thr Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 202

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 202

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 203

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 203

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 204

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 204

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 205

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 205

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 206

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 206

Cys Ala Leu Gly Asp Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 207

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 207

Cys Ala Leu Gly Glu Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 208

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 208

Cys Ala Leu Gly Asn Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210

> 209

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 209

Cys Ala Leu Gly Gln Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 210

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 210

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 211

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 211

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 212

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 212

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 213

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 213

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Phe Gly Gly Gly Pro Leu Phe Thr Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 214

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 214

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 215

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 215

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 216

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 216

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210

> 217

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 217

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 218

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 218

Cys Ala Leu Gly Asp Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 219

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 219

Cys Ala Leu Gly Glu Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 220

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 220

Cys Ala Leu Gly Asn Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 221

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 221

Cys Ala Leu Gly Gln Thr Tyr Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 222

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 222

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 223

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 223

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 224

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 224

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210>

> 225

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 225

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Phe Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 226

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 226

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 227

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 227

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

1

5

10

15

Leu Ile Phe

<210> 228

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 228

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Tyr Gly Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asp Arg

1

5

10

15

Leu Ile Phe

<210> 229

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 229

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 230

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 230

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

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 231

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 231

Cys Ala Leu Gly Glu Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 232

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 232

Cys Ala Leu Gly Asn Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210

> 233

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 233

Cys Ala Leu Gly Gln Thr Tyr Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 234

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 234

Cys Ala Leu Gly Asp Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 235

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 235

Cys Ala Leu Gly Glu Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 236

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 236

Cys Ala Leu Gly Asn Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 237

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 237

Cys Ala Leu Gly Gln Ser Phe Gly Gly Pro Leu Phe Ser Asp Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe

<210> 238

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 238

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Glu Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 239

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 239

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Glu Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 240

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 240

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Glu Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 241

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 241

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Glu Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 242

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 242

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Glu Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 243

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 243

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Glu Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 244

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 244

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Glu Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe
 1 5 10 15

<210> 245

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 245

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Glu Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe
 1 5 10 15

<210> 246

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 246

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Asp Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 247

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 247

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Asp Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 248

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 248

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Asp Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 249

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 249

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Asp Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 250

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 250

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Asp Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 251

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 251

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Asp Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 252

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 252

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Asp Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 253

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 253

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Asp Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 254

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 254

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Asn Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 255

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 255

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Asn Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 256

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 256

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Asn Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 257

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 257

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Asn Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 258

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 258

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Asn Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 259

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 259

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Asn Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 260

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 260

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Asn Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 261

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 261

Cys Ala Thr Trp Gln Pro Asn Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 262

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 262

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Gln Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 263

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 263

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Gln Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 264

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 264

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Gln Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 265

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 265

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Gln Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 266

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 266

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Gln Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 267

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 267

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Gln Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 268

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 268

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Gln Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 269

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 269

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Gln Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 270

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 270

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Glu Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 271

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 271

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Glu Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 272

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 272

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Glu Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 273

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 273

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Glu Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 274

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 274

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Glu Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 275

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 275

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Glu Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 276

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 276

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Glu Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 277

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 277

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Glu Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 278

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 278

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Asp Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 279

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 279

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Asp Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 280

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 280

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Asp Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 281

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 281

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Asp Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 282

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 282

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Asp Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 283

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 283

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Asp Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 284

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 284

Cys Ala Thr Trp Asn Pro Asp Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 285

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 285

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Asp Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 286

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 286

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Asn Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 287

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 287

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Asn Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 288

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 288

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Asn Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 289

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 289

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Asn Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 290

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 290

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Asn Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 291

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 291

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Asn Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 292

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 292

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Asn Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 293

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 293

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Asn Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 294

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 294

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Gln Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 295

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 295

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Gln Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 296

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 296

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Gln Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 297

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 297

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Gln Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 298

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 298

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Gln Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 299

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 299

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Gln Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 300

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 300

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Gln Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 301

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 301

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Gln Leu Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 302

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 302

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Glu Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 303

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 303

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Glu Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 304

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 304

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Glu Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 305

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 305

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Glu Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 306

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 306

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Glu Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 307

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 307

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Glu Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 308

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 308

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Glu Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 309

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 309

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Glu Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 310

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 310

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Asp Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 311

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 311

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Asp Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 312

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 312

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Asp Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 313

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 313

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Asp Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 314

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 314

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Asp Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 315

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 315

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Asp Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 316

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 316

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Asp Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 317

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 317

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Asp Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 318

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 318

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Asn Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 319

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 319

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Asn Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 320

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 320

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Asn Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 321

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 321

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Asn Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 322

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 322

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Asn Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 323

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 323

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Asn Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 324

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 324

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Asn Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 325

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 325

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Asn Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 326

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 326

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Gln Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 327

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 327

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Gln Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 328

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 328

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Gln Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 329

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 329

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Gln Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 330

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 330

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Gln Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 331

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 331

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Gln Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 332

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 332

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Gln Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 333

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 333

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Gln Ile Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 334

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 334

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Glu Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 335

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 335

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Glu Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 336

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 336

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Glu Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 337

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 337

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Glu Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 338

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 338

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Glu Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 339

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 339

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Glu Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 340

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 340

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Glu Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 341

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 341

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Glu Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 342

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 342

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Asp Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 343

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 343

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Asp Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 344

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 344

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Asp Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 345

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 345

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Asp Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 346

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 346

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Asp Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 347

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 347

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Asp Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 348

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 348

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Asp Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 349

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 349

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Asp Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 350

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 350

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Asn Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 351

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 351

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Asn Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 352

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 352

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Asn Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 353

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 353

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Asn Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 354

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 354

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Asn Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 355

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 355

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Asn Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 356

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 356

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Asn Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 357

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 357

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Asn Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 358

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 358

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Gln Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 359

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 359

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Gln Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 360

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 360

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Gln Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 361

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 361

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Gln Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 362

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 362

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Gln Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 363

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 363

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Gln Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe
 1 5 10 15

<210> 364

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 364

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Gln Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe
 1 5 10 15

<210> 365

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 365

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Gln Leu Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 366

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 366

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Glu Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe
 1 5 10 15

<210> 367

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 367

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Glu Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe
1 5 10 15

<210> 368

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 368

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Glu Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe
1 5 10 15

<210> 369

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 369

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Glu Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe
1 5 10 15

<210> 370

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 370

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Glu Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 371

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 371

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Glu Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 372

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 372

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Glu Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 373

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 373

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Asp Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 374

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 374

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Asp Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 375

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 375

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Asp Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 376

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 376

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Asp Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 377

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 377

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Asp Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 378

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 378

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Asp Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 379

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 379

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Asp Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 380

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 380

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Asp Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 381

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 381

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Asn Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 382

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 382

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Asn Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 383

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 383

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Asn Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 384

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 384

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Asn Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 385

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 385

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Asn Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 386

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 386

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Asn Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 387

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 387

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Asn Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 388

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 388

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Asn Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 389

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 389

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Gln Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 390

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 390

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Gln Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 391

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 391

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Gln Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 392

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 392

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Gln Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 393

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 393

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Gln Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 394

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 394

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Gln Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 395

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 395

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Gln Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 396

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 396

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Gln Val Phe Tyr Lys Lys Leu Phe
 1 5 10 15

<210> 397

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 397

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Glu Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe
 1 5 10 15

<210> 398

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 398

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Glu Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe
 1 5 10 15

<210> 399

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 399

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Glu Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe
 1 5 10 15

<210> 400
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 400

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Glu Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 401
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 401

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Glu Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 402
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 402

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Glu Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 403
 <211> 15
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 403

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Glu Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 404

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 404

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Asp Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 405

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 405

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Asp Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 406

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 406

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Asp Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 407

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 407

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Asp Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 408

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 408

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Asp Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 409

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 409

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Asp Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 410

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 410

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Asp Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 411

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 411

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Asp Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 412

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 412

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Asn Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 413

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 413

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Asn Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 414

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 414

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Asn Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 415

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 415

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Asn Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 416

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 416

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Asn Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 417

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 417

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Asn Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 418

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 418

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Asn Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 419

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 419

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Asn Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 420
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 420

Cys Ala Thr Trp Asp Arg Pro Gln Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe
 1 5 10 15

<210> 421
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 421

Cys Ala Thr Trp Glu Arg Pro Gln Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 422
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 422

Cys Ala Thr Trp Asn Arg Pro Gln Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 423
 <211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 423

Cys Ala Thr Trp Gln Arg Pro Gln Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 424

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 424

Cys Ala Thr Trp Asp Lys Pro Gln Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 425

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 425

Cys Ala Thr Trp Glu Lys Pro Gln Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

<210> 426

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 426

Cys Ala Thr Trp Asn Lys Pro Gln Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe
1 5 10 15

<210> 427

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 427

Cys Ala Thr Trp Gln Lys Pro Gln Val Tyr Tyr Lys Lys Leu Phe
1 5 10 15

<210> 428

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 428

Ala Thr Trp Asp Arg Pro Glu Ile Tyr Tyr Lys Lys Leu

1 5 10

<210> 429

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 429

gatcaagtgt	ggcccagaag	20
<210>	430	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><221>	source	
<223>	/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"	
<400>	430	
ctgccagtca	gaaatcttcc	20
<210>	431	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><221>	source	
<223>	/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"	
<400>	431	
ttcaccagac	aagcgaca	18
<210>	432	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><221>	source	
<223>	/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"	
<400>	432	
ggggaaacat	ctgcatca	18
<210>	433	
<211>		
>	9	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220><221>	source	

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 433

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Val

1 5

<210> 434

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 434

Gln Tyr Asp Pro Val Ala Ala Leu Phe

1 5

<210> 435

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 435

Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu

1 5

<210> 436

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 436

gagtagcgcg agcacagcta

20

<210> 437

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 437

ggagcgcacc atttttca 20

<210> 438

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 438

Arg Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Trp Cys Phe

1 5 10

<210> 439

<211> 350

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 439

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

1 5 10 15

Leu Ala Leu Thr Gln Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe

20 25 30

Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala

35 40 45

Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala

50 55 60

Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly

65 70 75 80

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

85	90	95
Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser		
100	105	110
Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly		
115	120	125
Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly		
130	135	140
Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala		
145	150	155
Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys His Lys Trp Glu Ala Ala His Val		
165	170	175
Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu		
180	185	190
Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala		
195	200	205
Pro Lys Thr His Met Thr His His Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr		
210	215	220
Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr		
225	230	235
Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu		
245	250	255
Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val		
260	265	270
Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu		
275	280	285
Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg Trp Glu Pro Ser Ser Gln Pro		
290	295	300
Thr Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala Gly Leu Val Leu Phe Gly Ala		
305	310	315
Val Ile Thr Gly Ala Val Val Ala Ala Val Met Trp Arg Arg Lys Ser		
325	330	335

Ser Asp Arg Lys Gly Gly Ser Tyr Ser Gln Ala Ala Ser Ser
 340 345 350
 <210> 440
 <211> 350
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 440
 Met Ala Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Val Leu Leu Ser Gly Ala
 1 5 10 15
 Leu Ala Leu Thr Gln Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe
 20 25 30
 Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala
 35 40 45
 Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala
 50 55 60
 Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly
 65 70 75 80
 Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln
 85 90 95
 Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile Ala Leu Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser
 100 105 110
 Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly
 115 120 125
 Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly
 130 135 140
 Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala
 145 150 155 160
 Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val
 165 170 175
 Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu
 180 185 190
 Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro

195	200	205	
Pro Lys Thr His Met Thr His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr			
210	215	220	
Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr			
225	230	235	240
Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu			
245	250	255	
Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val			
260	265	270	
Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu			
275	280	285	
Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg Trp Glu Pro Ser Ser Gln Pro			
290	295	300	
Thr Val Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ala			
305	310	315	320
Val Ile Thr Gly Ala Val Val Ala Ala Val Met Trp Arg Arg Asn Ser			
325	330	335	
Ser Asp Arg Lys Gly Gly Ser Tyr Ser Gln Ala Ala Ser Ser			
340	345	350	
<210> 441			
<211> 30			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 441			
His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Asp			
1	5	10	15
Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln			
20	25	30	
<210> 442			
<211> 30			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			

<400> 442

His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu
 1 5 10 15
 Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln
 20 25 30

<210> 443

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 443

His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu
 1 5 10 15
 Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln
 20 25 30

<210> 444

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 444

His Glu Ala Glu Gln Trp Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Arg Cys Val Glu
 1 5 10 15
 Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln
 20 25 30