



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0073593  
(43) 공개일자 2017년06월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07K 14/705* (2006.01) *C12N 5/0783* (2010.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07K 14/705* (2013.01)  
*A61K 35/17* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7009209
- (22) 출원일자(국제) 2015년09월09일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년04월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/049126
- (87) 국제공개번호 WO 2016/040441  
국제공개일자 2016년03월17일
- (30) 우선권주장  
62/047,916 2014년09월09일 미국(US)

- (71) 출원인  
유념 테라퓨틱스  
미국 02140 매사추세츠주 케임브리지 스위트 3100  
케임브리지 파크 드라이브 200
- (72) 발명자  
윌슨, 찰스  
미국 02140 매사추세츠주 케임브리지 스위트 3100  
케임브리지 파크 드라이브 200  
맥기네스, 캐슬린  
미국 02140 매사추세츠주 케임브리지 스위트 3100  
케임브리지 파크 드라이브 200
- (74) 대리인  
양영준, 이상남

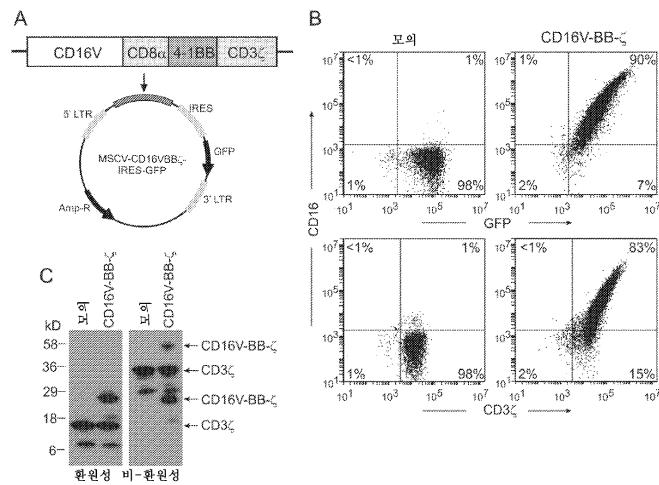
전체 청구항 수 : 총 72 항

(54) 발명의 명칭 키메라 수용체 및 면역 요법에서의 그의 용도

**(57) 요 약**

본원에서는 면역글로불린 분자 (Ig)의 Fc 부위에 대하여 친화성을 가지고, 그에 특이적인 세포외 도메인인 Fc-결합 도메인; 막횡단 도메인; 적어도 하나의 공동 자극 신호전달 도메인; 및 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프 (ITAM)를 포함하는 세포질 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 수용체를 개시한다. 상기 키메라 수용체를 코딩하는 핵산 및 키메라 수용체를 발현하는 면역 세포 또한 제공한다. 상기 면역 세포는 항체-의존성 세포-매개 세포독성을 증진시키는 데 및/또는 항체-기반 면역요법, 예컨대, 암 면역요법을 증진시키는 데 사용될 수 있다.

**대 표 도**



(52) CPC특허분류

*C07K 14/70517* (2013.01)

*C07K 14/70535* (2013.01)

*C12N 5/0636* (2013.01)

*C07K 2319/00* (2013.01)

*C07K 2319/02* (2013.01)

*C07K 2319/03* (2013.01)

*C07K 2319/70* (2013.01)

*C12N 2510/00* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

- (a) Fc 결합 도메인;
- (b) 막횡단 도메인;
- (c) 적어도 하나의 공동 자극 신호전달 도메인; 및
- (d) 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프 (ITAM)를 포함하는 세포질 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 수용체이며; 여기서, (c) 또는 (d)는 키메라 수용체의 C-말단에 위치하고;
  - 여기서,
  - (i) (a)가 CD16A의 세포외 리간드 결합 도메인인 경우, (d)는 Fc 수용체의 ITAM 도메인을 포함하지 않고,
  - (ii) 키메라 수용체가 N-말단에서부터 C-말단으로 F158 CD16A 또는 V158 CD16A의 세포외 리간드 결합 도메인, CD8α의 헌지 및 막횡단 도메인, 4-1BB의 공동 자극 신호전달 도메인, 및 CD3ζ의 세포질 신호전달 도메인을 포함하는 수용체는 아닌 것인, 키메라 수용체.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, (d)가 키메라 수용체의 C-말단에 위치하는 것인 키메라 수용체.

#### 청구항 3

제1항 또는 제1항에 있어서, (a)의 C-말단과 (b)의 N-말단 사이에 위치하는 (e) 헌지 도메인을 추가로 포함하는 키메라 수용체.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 키메라 수용체의 N-말단에 신호 웨პ티드를 추가로 포함하는 키메라 수용체.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, (a)의 Fc 결합 도메인이

- (i) 임의적으로 Fc-감마 수용체, Fc-알파 수용체, 또는 Fc-엡실론 수용체인 Fc-수용체의 세포외 리간드 결합 도메인,
  - (ii) 면역글로불린의 Fc 부위에 결합하는 항체 단편,
  - (iii) 면역글로불린의 Fc 부위에 결합하는 자연적으로 발생된 단백질 또는 그의 Fc-결합 단편, 및
  - (iv) 면역글로불린의 Fc 부위에 결합하는 합성 폴리펩티드
- 로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 키메라 수용체.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, Fc 결합 도메인이 (i) CD16A, CD32A, 또는 CD64A의 세포외 리간드 결합 도메인인 키메라 수용체.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, Fc 결합 도메인이 CD32A 또는 CD64A의 세포외 리간드 결합 도메인인 키메라 수용체.

#### 청구항 8

제5항에 있어서, Fc 결합 도메인이 (ii) 단일 쇄 가변 단편 (ScFv), 도메인 항체, 또는 나노바디인 키메라 수용체.

### 청구항 9

제5항에 있어서, Fc 결합 도메인이 (iii) 단백질 A 또는 단백질 G인 키메라 수용체.

### 청구항 10

제5항에 있어서, Fc 결합 도메인이 (iv) 쿠니츠(Kunitz) 웨티드, SMIP, 아비머, 어피바디, DARPin, 또는 안티칼린인 키메라 수용체.

### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, (b)의 막횡단 도메인이 단일 통과 막 단백질의 것인 키메라 수용체.

### 청구항 12

제11항에 있어서, 막횡단 도메인이 CD8 $\alpha$ , CD8 $\beta$ , 4-1BB, CD28, CD34, CD4, Fc $\epsilon$ RI $\gamma$ , CD16A, OX40, CD3 $\zeta$ , CD3 $\epsilon$ , CD3 $\gamma$ , CD3 $\delta$ , TCR $\alpha$ , CD32, CD64, VEGFR2, FAS, 및 FGFR2B로 이루어진 군으로부터 선택되는 막 단백질의 것인 키메라 수용체.

### 청구항 13

제11항에 있어서, 막횡단 도메인이 CD8 $\beta$ , 4-1BB, CD28, CD34, CD4, Fc $\epsilon$ RI $\gamma$ , CD16A, OX40, CD3 $\zeta$ , CD3 $\epsilon$ , CD3 $\gamma$ , CD3 $\delta$ , TCR $\alpha$ , CD32, CD64, VEGFR2, FAS, 및 FGFR2B로 이루어진 군으로부터 선택되는 막 단백질의 것인 키메라 수용체.

### 청구항 14

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, (b)의 막횡단 도메인이 비-자연적으로 발생된 소수성 단백질 세그먼트인 키메라 수용체.

### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, (c)의 적어도 하나의 공동 자극 신호전달 도메인이 4-1BB, CD28, CD28<sub>LL→GG</sub> 변이체, OX40, ICOS, CD27, GITR, HVEM, TIM1, LFA1, 및 CD2로 이루어진 군으로부터 선택되는 공동 자극 분자의 것인 키메라 수용체.

### 청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, (c)의 적어도 하나의 공동 자극 신호전달 도메인이 CD28, CD28<sub>LL→GG</sub> 변이체, OX40, ICOS, CD27, GITR, HVEM, TIM1, LFA1, 및 CD2로 이루어진 군으로부터 선택되는 공동 자극 분자의 것인 키메라 수용체.

### 청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 키메라 수용체가 2개의 공동 자극 신호전달 도메인을 포함하는 것인 키메라 수용체.

### 청구항 18

제17항에 있어서, 2개의 공동 자극 도메인이

- (i) CD28 및 4-1BB; 또는
- (ii) CD28<sub>LL→GG</sub> 변이체 및 4-1BB인 키메라 수용체.

### 청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, (d)의 세포질 신호전달 도메인이 CD3  $\zeta$  또는 Fc  $\epsilon$  R1  $\gamma$ 의 세포질 도메인인 키메라 수용체.

**청구항 20**

제3항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, (e)의 헌지 도메인이 CD8  $\alpha$  또는 IgG의 것인 키메라 수용체.

**청구항 21**

제3항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 헌지 도메인이 비-자연적으로 발생된 웨티드인 키메라 수용체.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 헌지 도메인이 연장된 재조합 폴리펩티드 (XTEN) 또는 (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub> 폴리펩티드이고, 여기서, n은 정수 3-12인 키메라 수용체.

**청구항 23**

제3항에 있어서, 표 3에 제시된 성분 (a)-(e)를 포함하는 키메라 수용체.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 서열식별번호(SEQ ID NO): 2-11로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 키메라 수용체.

**청구항 25**

제3항에 있어서, 표 4에 제시된 성분 (a)-(e)를 포함하는 키메라 수용체.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 서열식별번호: 12-17로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 키메라 수용체.

**청구항 27**

제3항에 있어서, 표 5에 제시된 성분 (a)-(e)를 포함하는 키메라 수용체.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 서열식별번호: 18-30, 및 32-56으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 키메라 수용체.

**청구항 29**

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 키메라 수용체를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산.

**청구항 30**

제29항에 있어서, RNA 분자인 핵산.

**청구항 31**

제29항의 핵산을 포함하는 벡터.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 발현 벡터인 벡터.

**청구항 33**

제32항에 있어서, 바이러스 벡터인 벡터.

**청구항 34**

제33항에 있어서, 바이러스 벡터가 렌티바이러스 벡터 또는 레트로바이러스 벡터인 벡터.

**청구항 35**

제29항 또는 제30항의 핵산, 또는 제31항 내지 제34항 중 어느 한 항의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

**청구항 36**

제35항에 있어서, 면역 세포인 숙주 세포.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 면역 세포가 자연살 세포, 대식세포, 호중구, 호산구, 또는 T 세포인 숙주 세포.

**청구항 38**

제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 숙주 세포가, 내인성 T 세포 수용체의 발현이 억제, 또는 제거되어 있는 T 세포인 숙주 세포.

**청구항 39**

(a) 제20항 또는 제30항의 핵산, 제31항 내지 제34항 중 어느 한 항의 벡터, 또는 제35항 내지 제38항 중 어느 한 항의 숙주 세포, 및 (b) 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

**청구항 40**

제39항에 있어서, Fc-함유 치료제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

**청구항 41**

제40항에 있어서, Fc-함유 치료제가 Fc 융합 단백질인 제약 조성물.

**청구항 42**

제40항에 있어서, Fc-함유 치료제가 치료학적 항체 또는 Fc 융합 단백질인 제약 조성물.

**청구항 43**

제42항에 있어서, Fc-함유 치료제가 아달리무맙, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 알렙투주맙, 바실릭시맙, 베바시주맙, 벨리무맙, 브렌톡시맙, 카나키누맙, 세톡시맙, 다클리주맙, 데노수맙, 디누톡시맙, 에콜리주맙, 에팔리주맙, 에프라투주맙, 쟈투주맙, 골리무맙, 인플릭시맙, 이필리무맙, 라베투주맙, 나탈리주맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 오말리주맙, 팔리비주맙, 파니투무맙, 퍼투주맙, 라무시루맙, 리툭티맙(Rituximab), 토실리주맙, 트라투주맙, 우스테키누맙, 및 베돌리주맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료학적 항체인 제약 조성물.

**청구항 44**

(i) 제29항 또는 제30항의 핵산, 제31항 내지 제34항 중 어느 한 항의 벡터, 또는 제35항 내지 제38항 중 어느 한 항의 숙주 세포, 및 (ii) 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제1 제약 조성물; 및

Fc-함유 치료제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제2 제약 조성물

을 포함하는 키트.

**청구항 45**

제44항에 있어서, Fc-함유 치료제가 Fc 융합 단백질인 키트.

**청구항 46**

제44항에 있어서, Fc-함유 치료제가 치료학적 항체인 키트.

**청구항 47**

제46항에 있어서, 치료학적 항체가 아달리무맙, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 알렙투주맙, 바실릭시맙, 베바시주

맙, 벨리무맙, 브렌톡시맙, 카나키누맙, 세툭시맙, 다클리주맙, 테노수맙, 디누툭시맙, 에콜리주맙, 에프라투주맙, 쟈투주맙, 골리무맙, 인플릭시맙, 이필리무맙, 라베투주맙, 나탈리주맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 오말리주맙, 팔리비주맙, 파니투무맙, 퍼투주맙, 라무시루맙, 리툭티맙, 토실리주맙, 트라투주맙, 우스테키누맙, 및 베돌리주맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 키트.

#### 청구항 48

유효량의 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 키메라 수용체를 발현하는 숙주 면역 세포, 및 제약상 허용되는 단체를 포함하는, 대상체에서 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC)을 증진시키는 데 사용하기 위한, 또는 항체-기반 면역요법의 효능을 증진시키기 위한 제약 조성물.

#### 청구항 49

제48항에 있어서, 숙주 면역 세포가 자연살 세포, 대식세포, 호중구, 호산구, T 세포, 또는 그의 조합인 제약 조성물.

#### 청구항 50

제48항 또는 제49항에 있어서, 숙주 면역 세포가 자가 유래인 제약 조성물.

#### 청구항 51

제48항 또는 제49항에 있어서, 숙주 면역 세포가 동종이계인 제약 조성물.

#### 청구항 52

제48항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 숙주 면역 세포가 생체외에서 활성화되거나, 확장되거나, 또는 그들 모두가 이루어지는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 53

제48항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 Fc-함유 치료제로 치료받은 적이 있거나, 또는 치료받고 있는 중인 대상체인 제약 조성물.

#### 청구항 54

제53항에 있어서, Fc-함유 치료제가 치료학적 항체 또는 Fc 융합 단백질인 제약 조성물.

#### 청구항 55

제54항에 있어서, Fc-함유 치료제가 아달리무맙, 아도-트拉斯투주맙 엔탄신, 알렙투주맙, 바실릭시맙, 베바시주맙, 벨리무맙, 브렌톡시맙, 카나키누맙, 세툭시맙, 세톨리주맙, 다클리주맙, 테노수맙, 디누툭시맙, 에콜리주맙, 에팔리주맙, 에프라투주맙, 쟈투주맙, 골리무맙, 이브리투모맙, 인플릭시맙, 이필리무맙, 라베투주맙, 무로모맙, 나탈리주맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 오비누투주맙, 오말리주맙, 팔리비주맙, 파니투무맙, 퍼투주맙, 라무시루맙, 라니비주맙, 리툭티맙, 트로실리주맙(Trocilizumab), 토시투모맙, 트라투주맙, 우스테키누맙, 및 베돌리주맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료학적 항체인 제약 조성물.

#### 청구항 56

제53항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 암을 앓는 인간 환자이고, Fc-함유 치료제가 암 치료용인 제약 조성물.

#### 청구항 57

제56항에 있어서, 암이 암종, 림프종, 육종, 모세포종, 및 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 58

제57항에 있어서, 암이 B 세포 기원의 암, 유방암, 위암, 신경모세포종, 골육종, 폐암, 피부암, 전립선암, 결장

암, 신장 세포 암종, 난소암, 횡문근육종, 백혈병, 중피종, 혀암, 두부경부암, 망막모세포종, 신경교종, 교모 세포종, 및 갑상선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 59

제58항에 있어서, B 세포 기원의 암이 B 계통 급성 림프모구성 백혈병, B 세포 만성 림프구성 백혈병, 및 B 세포 비호지킨 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 60

- (i) 면역 세포 집단을 제공하는 단계;
- (ii) 면역 세포 내로 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 키메라 수용체를 코딩하는 핵산을 도입하는 단계; 및- (iii) 키메라 수용체가 발현될 수 있도록 허용하는 조건하에서 면역 세포를 배양하는 단계를 포함하는, 키메라 수용체를 발현하는 면역 세포를 제조하는 방법.

#### 청구항 61

제60항에 있어서, 면역 세포 집단이 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)로부터 유래된 것인 방법.

#### 청구항 62

제60항 또는 제61항에 있어서, 면역 세포가 자연살 세포, 대식세포, 호중구, 호산구, T 세포, 또는 그의 조합인 방법.

#### 청구항 63

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 세포가 인간 환자로부터 유래된 것인 방법.

#### 청구항 64

제63항에 있어서, 인간 환자가 암 환자인 방법.

#### 청구항 65

제60항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 핵산이 바이러스 벡터인 방법.

#### 청구항 66

제65항에 있어서, 바이러스 벡터가 렌티바이러스 벡터 또는 레트로바이러스 벡터인 방법.

#### 청구항 67

제60항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 핵산이 RNA 분자인 방법.

#### 청구항 68

제60항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 벡터가 렌티바이러스 형질도입, 레트로바이러스 형질도입, DNA 전기천공, 또는 RNA 전기천공에 의해 면역 세포 내로 도입되는 것인 방법.

#### 청구항 69

제60항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, (iv) 키메라 수용체를 발현하는 면역 세포를 활성화시키는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 70

제69항에 있어서, 면역 세포가, 항-CD3 항체, 항-CD28 항체, IL-2, 및 피토헤모아글루티닌 중 하나 이상의 존재 하에서 활성화되는 T 세포를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 71

제70항에 있어서, 면역 세포가, 내인성 T 세포 수용체가 억제 또는 제거되어 있는 T 세포인 방법.

## 청구항 72

제69항에 있어서, 면역 세포가, 4-1BB 리간드, 항-4-1BB 항체, IL-15, 항-IL-15 수용체 항체, IL-2, IL-12, IL-21 및 K562 세포 중 하나 이상의 존재하에서 활성화되는 자연살 세포를 포함하는 것인 방법.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119하에 2014년 9월 9일 출원된 미국 가출원 번호 62/047,916의 이익을 주장하고, 상기 출원의 전체 내용은 본원에서 참조로 포함된다.

### 배경 기술

[0003] 세포 기반 요법, 항체 요법 및 시토카인 요법을 비롯한, 암 면역요법은 정상 조직은 해를 입히지 않고 그대로 두면서, 종양 세포를 공격하는 면역 반응을 유발하는 데 사용된다. 약물 내성의 유전적 기전 및 세포 기전을 회피할 수 있고, 정상 조직은 해를 입히지 않고 그대로 두면서, 종양 세포를 표적화할 수 있는 그의 잠재능에 기인하여, 상기 요법은 다양한 유형의 암을 치료하는 데 있어 유망한 옵션이 된다. T-림프구는 혈액 악성종양에 대한 동종이계 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT)의 결과로서 입증되는 바와 같이, 주요한 항-종양 효과를 발휘할 수 있는데, 여기서, T 세포 매개 이식편 대 숙주 질환 (GvHD)은 역으로 질환 재발과 관련이 있으며, 면역억제 중단 또는 공여자 림프구 주입이 재발을 포함할 수 있다 (문헌 [Weiden et al., *NEngl J Med.* 1979;300(19):1068-1073]; [Porter et al., *NEngl J Med.* 1994;330(2):100-106]; [Kolb et al., *Blood.* 1995;86(5):2041-2050]; [Slavin et al., *Blood.* 1996;87(6):2195-2204]; 및 [Appelbaum, *Nature.* 2001;411(6835):385-389]).

[0004] 세포 기반 요법은 암 세포 쪽으로 편향된 반응성을 보이는 세포독성 T 세포를 포함할 수 있다 (문헌 [Eshhar et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*; 1993;90(2):720-724]; [Geiger et al., *J Immunol.* 1999;162(10):5931-5939]; [Brentjens et al., *Nat. Med.* 2003;9(3):279-286]; [Cooper et al., *Blood.* 2003;101(4):1637-1644]; 및 [Imai et al., *Leukemia.* 2004;18:676-684]). 한 접근법은 하나 이상의 T 세포 활성화 신호전달 도메인에 융합된 항원-결합 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체를 발현하는 것이다. 항원-결합 도메인을 통해 암 항원에 결합하게 되면, T 세포는 활성화되고, 세포독성이 유발된다. 키메라 수용체-발현자가 T 림프구 주입을 이용하여 수행된 임상 시험에 관한 최근의 결과는 그의 임상적 잠재성에 대한 유력한 증거를 제시하였다 (문헌 [Pule et al., *Nat. Med.* 2008;14(11):1264-1270]; [Porter et al., *N Engl J Med.* 2011; 25;365(8):725-733]; [Brentjens et al., *Blood.* 2011;118(18):4817-4828]; [Till et al., *Blood.* 2012;119(17):3940-3950]; [Kochenderfer et al., *Blood.* 2012;119(12):2709-2720]; 및 [Brentjens et al., *Sci Transl Med.* 2013;5(177):177ra138]).

[0005] 항체 기반 면역요법, 예컨대, 모노클로날 항체, 항체-융합 단백질, 및 항체 약물 접합체 (ADC)는 다수의 암 유형을 비롯한, 매우 다양한 질환을 치료하는 데 사용된다. 상기 요법은 정상 세포 (예컨대, 암이 아닌 세포)에 대해 상대적으로, 제거하고자 하는 세포 (예컨대, 표적 세포, 예컨대, 암 세포) 상에서 차별적으로 발현되는 세포 표면 분자의 인식에 의존할 수 있다. 항체 기반 면역요법의 암 세포에의 결합은 다양한 기전, 예컨대, 항체 의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC), 보체 의존성 세포독성 (CDC), 또는 항체-약물 접합체 (ADC)로부터의 페이로드의 직접적인 세포독성 활성을 통해 암 세포 사멸을 유도할 수 있다.

### 발명의 내용

[0006] 본 개시내용의 요약

[0007] 본 개시내용은 면역글로불린 (Ig), 예컨대, IgG 항체의 Fc 부위에 대하여 친화성 및 특이성을 가진 세포외 도메인, 막횡단 도메인, 적어도 하나의 공동 자극 신호전달 도메인, 및 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프 (ITAM)를 포함하는 세포질 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 수용체의 디자인을 기초로 한다. 상기 키메라

수용체 구축물을 발현하는 면역 세포는 예컨대, ADCC 활성을 증진시킴으로써 면역 요법, 예컨대, 항체 기반 면역요법의 효능을 증진시킬 것이다.

[0008] 따라서, 본 개시내용의 한 측면은 (a) 예컨대, IgG의 Fc 부위에 결합하는 것과 같이, 면역글로불린의 Fc 부위에 결합하는 세포외 도메인 (Fc-결합 도메인); (b) 막횡단 도메인; (c) 적어도 하나의 공동 자극 신호전달 도메인; 및 (d) ITAM을 포함하는 세포질 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 수용체를 특징으로 한다. 적어도 하나의 공동 자극 신호전달 도메인 또는 ITAM을 포함하는 세포질 신호전달 도메인은 본원에 기술된 바와 같이 키메라 수용체 구축물의 C-말단에 위치할 수 있다. 일부 실시양태에서, ITAM 함유 세포질 신호전달 도메인은 키메라 수용체 구축물의 C-말단에 위치한다. 일부 실시양태에서, (a)는 CD16 (예컨대, CD16A 또는 CD16B)의 세포외 리간드 결합 도메인이고, (d)는 Fc 수용체의 ITAM을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, (d)는 CD3  $\zeta$  또는 Fc  $\epsilon$  RI  $\gamma$ 의 세포질 신호전달 도메인이다. 본원에 기술된 키메라 수용체 중 임의의 것은 (a)의 C-말단과 (b)의 N-말단 사이에 위치할 수 있는, (e) 헌지 도메인을 추가로 포함할 수 있다.

[0009] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 키메라 수용체 구축물의 (a)는 Fc 수용체, Fc-감마 수용체, Fc-알파 수용체, 또는 Fc-엡실론 수용체의 세포외 리간드 결합 도메인이다. 예를 들어, (a)는 CD16 (예컨대, CD16A 또는 CD16B), CD32 (예컨대, CD32A, 또는 CD32B), 또는 CD64 (예컨대, CD64A, CD64B, 또는 CD64C)의 세포외 리간드 결합 도메인이다. 일부 예에서, (a)는 CD16의 세포외 리간드 결합 도메인이 아니다. 다른 실시양태에서, (a)는 CD32 (예컨대, CD32A, 또는 CD32B)의 세포외 리간드 결합 도메인이다.

[0010] 다른 실시양태에서, (a)는 Ig 분자, 예컨대, IgG 분자의 Fc 부위에 결합할 수 있는, 비-Fc 수용체 자연적으로 발생된 단백질의 것이다. 예를 들어, (a)는 단백질 A 또는 단백질 G 전체 또는 그의 일부일 수 있다. 대안적으로, (a)는 단일 쇄 가변 단편 (scFv), 또는 도메인 항체, 나노바디를 포함하나 이에 제한되지 않는, IgG 분자의 Fc 부위에 결합하는 항체 단편일 수 있다.

[0011] 추가의 다른 실시양태에서, (a)는 쿠니츠(Kunitz) 도메인 웨티드, 소형 모듈형 면역제약 (SMIP), 에드넥틴, 아비머, 어피바디, DARPin, 또는 안티칼린을 비롯한, IgG 분자의 Fc 부위에 결합할 수 있는 디자인된 (예컨대, 비-자연적으로 발생된) 웨티드이다.

[0012] 대안적으로, 또는 추가로, (b)인, 키메라 수용체의 막횡단 도메인은 CD8  $\alpha$ , CD8  $\beta$ , 4-1BB, CD28, CD34, CD4, Fc  $\epsilon$  RI  $\gamma$ , CD16 (예컨대, CD16A 또는 CD16B), OX40, CD3  $\zeta$ , CD3  $\epsilon$ , CD3  $\gamma$ , CD3  $\delta$ , TCR  $\alpha$ , CD32 (예컨대, CD32A 또는 CD32B), CD64 (예컨대, CD64A, CD64B, 또는 CD64C), VEGFR2, FAS, 및 FGFR2B를 포함하나, 이에 제한되지 않는, 단일 통과 막 단백질의 것일 수 있다. 일부 예에서, 막 단백질은 CD8  $\alpha$ 가 아니다. 막횡단 도메인은 또한 비-자연적으로 발생된 소수성 단백질 세그먼트일 수 있다.

[0013] 본원에 기술된 키메라 수용체 구축물 중 임의의 것에서, 본원에 기술된 키메라 수용체의 적어도 하나의 공동 자극 신호전달 도메인은 공동 자극 분자, 예컨대, 4-1BB (CD137로도 또한 공지됨), CD28, CD28<sub>LL→GG</sub> 변이체, OX40, ICOS, CD27, GITR, HVEM, TIM1, LFA1, 또는 CD2의 것일 수 있다. 일부 예에서, 적어도 하나의 공동 자극 신호전달 도메인은 4-1BB로부터의 것이 아니다. 일부 예에서, 키메라 수용체는 2개의 공동 자극 신호전달 도메인, 예컨대, CD28 및 4-1BB, 또는 CD28<sub>LL→GG</sub> 변이체 및 4-1BB를 포함한다.

[0014] 본원에 기술된 키메라 수용체 중 임의의 것에서, 헌지 도메인은 단백질, 예컨대, CD8  $\alpha$ , 또는 IgG의 것일 수 있다. 예를 들어, 헌지 도메인은 CD8  $\alpha$ 의 막횡단 또는 헌지 도메인의 단편일 수 있다. 일부 예에서, 헌지 도메인은 CD8  $\alpha$ 의 헌지 도메인이 아니다. 일부 예에서, 헌지 도메인은 비-자연적으로 발생된 웨티드, 예컨대, 다양한 길이의, 친수성 잔기로 이루어진 폴리웨티드 (XTEN) 또는 (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub> 폴리웨티드 (여기서, n은 정수 3-12이다)이다.

[0015] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 키메라 수용체 중 임의의 것은 그의 N-말단에 신호 웨티드, 예컨대, 서열식 별번호(SEQ ID NO): 61의 아미노산 서열을 포함할 수 있는, CD8  $\alpha$ 의 신호 웨티드를 추가로 포함할 수 있다.

[0016] 본원에 기술된 키메라 수용체의 예는 하기 표 3, 표 4, 및 표 5에 제시된 것과 같은 성분 (a)-(e)를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 키메라 수용체는 서열식별번호: 2-30 및 32-56으로부터 선택되는 아미노산 서열, 또는 참조 서열의 신호 웨티드를 제외한, 그의 단편을 포함한다.

[0017] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 키메라 수용체는 F158 FCGR3A (F158 CD16A) 또는 V158 FCGR3A 변이체 (V158 CD16A)의 세포외 리간드 결합 도메인을 포함할 수 있다. 상기 세포외 리간드 결합 도메인은 각각 서열식 별번호: 70 및 서열식별번호: 57의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

- [0018] 다른 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 키메라 수용체는 서열식별번호: 58의 아미노산 서열을 포함할 수 있는, CD8 α의 힌지 및 막횡단 도메인을 포함할 수 있다.
- [0019] 대안적으로, 또는 추가로, 본원에 기술된 키메라 수용체는 서열식별번호: 59의 아미노산 서열을 포함할 수 있는, 4-1BB의 공동 자극 신호전달 도메인을 포함할 수 있다.
- [0020] 추가의 다른 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 키메라 수용체는 서열식별번호: 60의 아미노산 서열을 포함할 수 있는, CD3 ζ의 세포질 신호전달 도메인을 포함할 수 있다.
- [0021] 일부 예에서, 본원에 기술된 키메라 수용체는 CD8 α의 신호 펩티드, F158 CD16A 또는 V158 CD16A의 세포외 도메인, CD8 α의 힌지 및 막횡단 도메인, 4-1BB의 공동 자극 신호전달 도메인, 및 CD3 ζ의 세포질 신호전달 도메인을 포함하는 수용체가 아니다. 특정 예에서, 본원에 기술된 키메라 수용체는 서열식별번호: 1 또는 서열식별번호: 31의 아미노산 서열을 포함하지 않는다.
- [0022] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 키메라 수용체 중 임의의 것을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 (예컨대, DNA 분자 또는 RNA 분자); 상기 핵산을 포함하는 벡터 (예컨대, 발현 벡터); 및 숙주세포 (예컨대, 면역 세포, 예컨대, 자연살 세포, 대식세포, 호중구, 호산구, 및 T 세포)를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 벡터는 바이러스 벡터, 예컨대, 렌티바이러스 벡터 또는 레트로바이러스 벡터이다. 일부 실시양태에서, 벡터는 트랜스포존이거나, 트랜스포존을 함유한다.
- [0023] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 키메라 수용체 중 임의의 것을 발현하는 숙주 세포는 T 림프구 또는 NK 세포이며, 이 둘 모두는 생체외에서 활성화될 수 있고/거나, 확장될 수 있다. 일부 예에서, T 림프구 또는 NK 세포는 암을 앓는 환자 (예컨대, 인간 환자)로부터 단리된 자가 T 림프구 또는 자가 NK 세포이다. 일부 예에서, T 림프구 또는 NK 세포는 동종이계 T 림프구 또는 동종이계 NK 세포이다. T 림프구는 동종이계 T 림프구일 수 있고, 여기서, 내인성 T 세포 수용체의 발현은 억제되거나, 또는 제거될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가로, T 림프구는 항-CD3/CD28, IL-2, 및 피토헤모아글루티닌으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 작용체의 존재하에서 활성화될 수 있다. NK 세포는 CD137 리간드 단백질, CD137 항체, IL-15 단백질, IL-15 수용체 항체, IL-2 단백질, IL-12 단백질, IL-21 단백질, 및 K562 세포주로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 작용체의 존재하에서 활성화될 수 있다.
- [0024] 추가의 또 다른 측면에서, 본원에서는 (a) 본원에 기술된 핵산 또는 숙주 세포, 및 (b) 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 기술한다. 일부 예에서, 조성물은 Fc-함유 단백질, 예컨대, 항체 (예컨대, IgG 항체) 또는 Fc-융합 단백질을 추가로 포함할 수 있다. 일부 예에서, 항체는 암 세포에 세포독성이다. 상기 항체는 인간 CD16 (*FCGR3A*)에 결합하는 인간 또는 인간화 Fc 부위를 포함할 수 있다. 치료학적 항체로는 아달리무맙 (Adalimumab), 아도-트라스투주맙 엠탄신(Ado-Trastuzumab emtansine), 알렌투주맙(Alemtuzumab), 바실릭시맙 (Basiliximab), 베바시주맙(Bevacizumab), 벨리무맙(Belimumab), 브렌투시맙(Brentuximab), 카나키누맙 (Canakinumab), 세툭시맙(Cetuximab), 다클리주맙(Daclizumab), 데노수맙(Denosumab), 디누툭시맙 (Dinutuximab), 에쿨리주맙(Eculizumab), 에팔리주맙(Efalizumab), 에프라투주맙(Epratuzumab), 젬투주맙 (Gemtuzumab), 골리무맙(Golimumab), 인플릭시맙(Infliximab), 이필리무맙(Ipilimumab), 라베투주맙 (Labetuzumab), 나탈리주맙(Natalizumab), 오비누투주맙(Obinutuzumab), 오파투무맙(Ofatatumumab), 오말리주맙 (Omalizumab), 팔리비주맙(Palivizumab), 파니투무맙(Panitumumab), 퍼투주맙(Pertuzumab), 라무시루맙 (Ramucirumab), 리툭티맙(Rituximab), 토실리주맙(Tocilizumab), 트라투주맙(Tratuzumab), 우스테키누맙 (Ustekinumab), 또는 베돌리주맙(Vedolizumab)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0025] 본원에서는 또한 (a) 본원에 기술된 핵산 또는 숙주 세포 중 임의의 것을 포함하는 제1 제약 조성물; 및 (b) Fc-함유 단백질, 예컨대, 항체 (예컨대, IgG 항체) 또는 Fc-융합 단백질 (예컨대, 본원에 기술된 것) 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제2 제약 조성물을 포함하는 키트를 제공한다.
- [0026] 추가로, 본 개시내용은 대상체에서 항체 의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC)을 증진시키는 방법을 제공한다. 본 방법은 치료를 필요로 하는 대상체 (예컨대, 인간 암 환자)에게 유효량의, 본원에서 제공하는 키메라 수용체 중 임의의 것을 발현하는 숙주 세포를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 숙주 세포는 면역 세포, 예컨대, 자연살 세포, 대식세포, 호중구, 호산구, T 세포, 또는 그의 조합이다. 일부 예에서, 숙주 면역 세포는 자가 유래이다. 다른 예에서, 숙주 면역 세포는 동종이계 세포이다. 숙주 면역 세포 중 임의의 것은 생체외에서 활성화되거나, 확장되거나, 또는 그 둘 모두가 이루어질 수 있다.
- [0027] 대상체는 인간 CD16에 결합하는 인간 또는 인간화 Fc 부위를 포함할 수 있는 항암 항체에 의한 치료를 받을 수

있다. 대상체는 암, 예컨대, 암종, 림프종, 육종, 모세포종, 및 백혈병을 앓는 환자일 수 있다. 예를 들어, 환자는 B 세포 기원의 암, 유방암, 위암, 신경모세포종, 골육종, 폐암, 흑색종, 전립선암, 결장암, 신장 세포암종, 난소암, 횡문근육종, 백혈병, 및 호지킨 림프종을 앓는 환자일 수 있다. B 세포 기원의 암으로는 B 계통 급성 림프모구성 백혈병, B 세포 만성 림프구성 백혈병, 및 B 세포 비호지킨 림프종을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0028] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 항체 기반 면역요법의 효능을 증진시키는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 치료학적 항체 (예컨대, 본원에 기술된 치료학적 항체 중 임의의 것)으로 치료받은 적이 있거나, 또는 치료받고 있는 대상체에게 유효량의, 본원에서 제공하는 키메라 수용체 중 임의의 것을 발현하는 숙주 세포를 투여하는 단계를 포함한다. 예시적인 숙주 면역 세포로는 자연살 세포, 대식세포, 호중구, 호산구, T 세포, 또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 예에서, 숙주 면역 세포는 자가 유래인 것이다. 다른 예에서, 숙주 면역 세포는 동종이계 세포인 것이다. 숙주 면역 세포 중 임의의 것은 생체외에서 활성화되거나, 확장되거나, 또는 그 둘 모두가 이루어질 수 있다.

[0029] 일부 예에서, 키메라 수용체를 포함하는 숙주 세포는 Fc-함유 단백질, 예컨대, 본원에 기술된 것과 함께 공동 투여된다. 일부 예에서, 키메라 수용체를 포함하는 숙주 세포는 Fc-함유 단백질 이전 또는 이후에 투여된다. 일부 예에서, 키메라 수용체를 포함하는 숙주 세포가 먼저 투여되고, 이어서, Fc-함유 단백질은 치료학적 반응이 관찰될 때까지 농도를 증가시키기 위해 단계식으로 투여된다.

[0030] 본원에서 제공하는 방법 중 임의의 것에서, 대상체는 암을 앓는 인간 환자일 수 있고, 치료학적 항체는 암을 치료하기 위한 것이다. 일부 예에서, 암은 림프종, 유방암, 위암, 신경모세포종, 골육종, 폐암, 피부암, 전립선암, 결장암, 신장 세포암종, 난소암, 횡문근육종, 백혈병, 종피종, 퀘장암, 두부경부암, 망막모세포종, 신경교종, 교모세포종, 또는 갑상선암이다.

[0031] (a) 본원에 기술된 키메라 수용체 구축물 중 임의의 것을 발현하는 본원에 기술된 바와 같은 면역 세포 및 제약 상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물로서, 필요로 하는 대상체, 예컨대, 인간 암 환자의 ADCC 활성을 증진시키는 데 및/또는 항체 요법의 효능을 증진시키는 데 사용하기 위한 제약 조성물; 및 (b) 의도하는 치료에서 사용하기 위한 의약 제조를 위한 상기 면역 세포의 용도 또한 본 개시내용의 범주 내에 있다. 제약 조성물 중 임의의 것은 Fc-함유 치료제, 예컨대, 항체 또는 Fc-융합 단백질을 추가로 포함할 수 있거나, 또는 그와 함께 공동으로 사용될 수 있다.

[0032] 추가로, 본 개시내용은 본원에 기술된 바와 같은 키메라 수용체를 발현하는 면역 세포를 제조하는 방법을 제공한다. 본 방법은 (i) 면역 세포 집단을 제공하는 단계; (ii) 면역 세포 내로 벡터 (예컨대, 바이러스 벡터, 예컨대, 렌티바이러스 벡터 또는 레트로바이러스 벡터, 트랜스포존 또는 트랜스포존 서열을 함유하는 벡터) 또는 본원에서 제공하는 키메라 수용체 중 임의의 것을 코딩하는 네이키드 핵산 (예컨대, mRNA)을 도입하는 단계; 및 (iii) 키메라 수용체가 발현될 수 있도록 허용하는 조건하에서 면역 세포를 배양하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 (iv) 키메라 수용체를 발현하는 면역 세포를 활성화시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 면역 세포가 T 세포를 포함하는 경우인 예에서, T 세포는 항-CD3 항체, 항-CD28 항체, IL-2, 및 피토헤모아글루티닌 중 하나 이상의 것의 존재하에서 활성화될 수 있다. T 세포는 내인성 T 세포 수용체의 발현이 억제되거나, 또는 제거될 수 있도록 조작될 수 있다. 면역 세포가 자연살 세포를 포함하는 경우인 예에서, 자연살 세포는 4-1BB 리간드, 항-4-1BB 항체, IL-15, 항-IL-15 수용체 항체, IL-2, IL-12, IL-21 및 K562 세포 중 하나 이상의 것의 존재하에서 활성화될 수 있다.

[0033] 일부 실시양태에서, 면역 세포 집단은 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)로부터 유래된 것이다. 예시적인 면역 세포로는 자연살 세포, 대식세포, 호중구, 호산구, T 세포, 또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 면역 세포 (예컨대, PBMC)는 인간 암 환자로부터 유래된 것이다. 일부 실시양태에서, 면역 세포는 인간 공여자로부터 유래된 것이다. 일부 실시양태에서, 면역 세포는 인간 환자 또는 인간 공여자로부터 유래된 줄기 세포 또는 줄기-유사 세포로부터 분화된 것이다. 일부 실시양태에서, 면역 세포는 확립된 세포주, 예컨대, NK-92 세포이다.

[0034] 본원에서 제공하는 방법 중 임의의 것에서, 벡터는 렌티바이러스 형질도입, 레트로바이러스 형질도입, DNA 전기 천공, 또는 RNA 전기천공에 의해 면역 세포 내로 도입될 수 있다. 다른 예에서, 본원에 기술된 키메라 수용체를 코딩하는 RNA 분자는 발현을 위해 면역 세포 내로 도입될 수 있다.

[0035] 본 개시내용의 하나 이상의 실시양태에 관한 상세한 설명은 하기의 설명에서 기재한다. 본 개시내용의 다른 특

정 또는 이점은 수개의 실시양태의 상세한 설명으로부터, 및 첨구된 특허청구범위로부터 자명해질 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0036]

하기 도면은 본 명세서의 일부를 형성하며, 본 개시내용의 특정 측면을 추가로 입증하기 위해 포함되며, 이는 본원에서 제시하는 구체적인 실시양태의 상세한 설명과 함께 조합하여 상기 도면 중 하나 이상의 것을 참조하여 더욱 잘 이해될 수 있다.

**도 1**은 T 세포에서의 CD16V-BB-  $\zeta$  수용체의 발현을 입증하는 다이어그램이다. A: CD16V-BB-  $\zeta$  수용체 구축물을 나타낸 개략도. B: 말초 혈액 T 림프구에서의 CD16V-BB-  $\zeta$  수용체의 발현을 보여주는 그래프. 유세포 분석 점도표는 GFP 단독 (모의) 또는 GFP 및 CD16V-BB-  $\zeta$ 를 함유하는 벡터가 형질도입된 활성화된 T 림프구에서의 GFP 또는 CD3  $\zeta$  와 함께 조합된 CD16 (B73.1 항체)의 발현을 도시한 것이다. 각 사분면에는 양성 세포의 비율(%)이 제시되어 있다. C: GFP 단독 또는 CD16V-BB-  $\zeta$  가 형질도입된 T 림프구로부터의 세포 용해물의 대표적인 웨스턴 블로트를 보여주는 사진이다. 막을 항-CD3  $\zeta$  항체로 프로빙하였다.

**도 2**는 T 세포 서브세트에서의 CD16V-BB-  $\zeta$  수용체의 발현을 보여주는 것이다. A: GFP 단독 (모의)을 함유하는 벡터, 및 CD16V-BB-  $\zeta$  구축물을 함유하는 벡터로 활성화된 CD3+ T 림프구를 형질도입하였다. 유세포 분석법에 의해 CD4+ 및 CD8+ 세포에서의 CD16의 발현을 시험하였다. 점도표는 하나의 대표적인 실험의 결과를 보여주는 것이다. B: 3명의 공여자로부터의 T 림프구를 이용하여 수득한 결과 (평균  $\pm$  SD) 요약 ( $P = \text{N.S.}$ ).

**도 3**은 CD16V-BB-  $\zeta$  수용체의 항체 결합 능력을 입증하는 것이다. A: GFP (모의), 또는 GFP 및 CD16V-BB-  $\zeta$ 를 함유하는 벡터가 형질도입되고, 30분 동안 리툭시맙(Rituximab)과 함께 인큐베이션된 T 림프구; 피코에리트린에 접합된 염소-항 인간 IgG 항체 (GAH IgG) 및 유세포 분석법을 이용하여 세포 표면에 결합된 항체의 양을 시각화하였다. B: CD16V-BB-  $\zeta$  (V158) 또는 CD16F-BB-  $\zeta$  (F158)가 형질도입되고, 30분 동안 리툭시맙과 함께 인큐베이션된 저캣(Jurkat) 세포. 플롯은 두 수용체를 발현하는 세포를 이용하여 수득된, GFP의 평균 형광 강도 (MFI), 및 GAH IgG의 MFI 사이의 관계를 비교한 것이다. C: 리툭시맙의 존재하에서 칼세인 AM 오렌지-레드로 표지된, 다우디(Daudi) 세포와 함께 공동 배양된, 모의-형질도입된, 또는 CD16V-BB-  $\zeta$  가 형질도입된 저캣 세포. 각 점도표의 우측 상부 사분면에는 세포 응집체가 정량화되어 있다. D: 패널 C에 도시된 응집 검정 요약. 막대는 3회에 걸쳐 수행된 실험의 평균  $\pm$  SD을 보여주는 것이다. 리툭시맙 ("Ab")의 존재하에서 CD16V-BB-  $\zeta$  가 형질도입된 저캣 세포에서 측정된 응집이 3개의 다른 배양 조건하에서 측정된 것보다 유의적으로 더 높았다 ( $t$  검정에 의해  $P<0.001$ ).

**도 4**는 트라스투주맙 및 인간 IgG에 결합하는 CD16V-BB-  $\zeta$  및 CD16F-BB-  $\zeta$  수용체의 상대적인 능력을 보여주는 것이다. CD16V-BB-  $\zeta$  (V158; 검은색 기호) 또는 CD16F-BB-  $\zeta$  (F158; 흰색 기호)가 형질도입된 저캣 세포를 30분 동안 트라스투주맙 또는 인간 IgG와 함께 인큐베이션시켰다. 플롯은 수용체 중 어느 하나를 발현하는 세포를 이용하여 수득된, GFP의 평균 형광 강도 (MFI), 및 PE에 접합된 염소-항 인간 (GAH) IgG의 MFI 사이의 관계를 비교한 것이다 (트라스투주맙 및 IgG, 둘 모두에 대하여  $P<0.0001$ ).

**도 5**는 CD16V-BB-  $\zeta$  수용체에의 면역글로불린 결합이 T 세포 활성화, 용해성 과립의 액소사이토시스, 및 세포 증식을 유도한다는 것을 입증하는 것이다. A: GFP (모의), 또는 GFP 및 CD16V-BB-  $\zeta$ 를 함유하는 벡터가 형질도입된 T 림프구를 리툭시맙으로 코팅된 마이크로타이터 플레이트에서 IL-2의 부재하에 48시간 동안 배양하였다; 유세포 분석법에 의해 CD25의 발현을 측정하였다. B: A에 도시된 시험의 결과 요약, 막대는 GFP+ 세포에서의 CD25 발현 (3명의 공여자로부터의 T 세포를 이용하여 수행된 실험의 평균  $\pm$  SD)을 보여주는 것이다; CD25 발현은 다른 실험 조건에서보다 리툭시맙 ("Ab")의 존재하에서 CD16V-BB-  $\zeta$  가 형질도입된 T 림프구에서 유의적으로 더 높았다 ( $P\leq 0.003$ ). C: GFP (모의), 또는 GFP 및 CD16V-BB-  $\zeta$ 를 함유하는 벡터가 형질도입된, 4명의 공여자로부터의 T 림프구를 A에서와 같이 ( $n=3$ ) 또는 다우디 세포 ( $n=3$ )와 함께 4시간 동안 배양하였다; CD107a 염색을 유세포 분석법으로 측정하였다. 막대는 6회 수행된 실험의 평균  $\pm$  SD를 보여주는 것이다; CD107a 발현은 다른 실험 조건에서보다 리툭시맙 ("Ab")의 존재하에서 CD16V-BB-  $\zeta$  가 형질도입된 T 림프구에서 유의적으로 더 높았다 ( $P<0.0001$ ). D: 최대 4주 동안 단독으로, 또는 다우디 세포 존재하에 또는 부재하에 리툭시맙과 함께 배양된 모의- 또는 CD16V-BB-  $\zeta$ -형질도입된 T 림프구. 기호는 유입 세포수와 비교하였을 때의 세포 회수율 (%) (3명의 공여자로부터의 T 세포를 이용하여 수행된 실험의 평균  $\pm$  SD)을 나타낸다.

**도 6**은 시험관내에서의 CD16V-BB-  $\zeta$  T 림프구에 의해 매개되는 항체 의존성 세포 세포독성을 입증하는 것이다. A: 상응하는 항체의 존재하에서의 모의- 또는 CD16V-BB-  $\zeta$ -형질도입된 T 림프구에 의해 매개된 암 세포주에 대한 세포독성을 나타내는 대표적인 예. 각 기호는 삼중으로 수행된 배양의 평균 (3개의 비교물 모두에 대한 대

응표본 t 검정에 의해  $P<0.01$ )을 나타내는 것이다. 전체 데이터 세트는 도 7에 제시되어 있다. B: 만성 림프 구성 백혈병 (CLL) 환자로부터의 1차 세포에 대한, 리툭시맙 ("Ab")의 존재 또는 부재하의, 모의- 또는 CD16V-BB- $\zeta$ -형질도입된 T 림프구의 세포독성. (각 환자에 대하여 다른 음영으로 표시된) 각 막대는 2:1 E:T 비율로 3중으로 4시간 동안의 검정법으로 측정된, 평균 ( $\pm$  SD) 세포독성에 상응하는 것이다. CD16V-BB- $\zeta$  T 세포 및 항체인 경우의 세포독성이 나머지 다른 3개의 조건 중 임의의 것에서 측정된 것보다 유의적으로 더 높았고 ( $t$  검정에 의해  $P<0.0001$ ); 모의-형질도입된 T 세포의 경우, 항체 첨가가 세포독성을 증가시켰다 ( $P = 0.016$ ); 나머지 다른 모든 비교물:  $P>0.05$ . C: 중간엽 기질 세포 (MSC)의 존재하에서 1:2 E:T에서의 24시간 경과 후, 패널 B에서 시험된 같은 CLL 샘플에 대한 세포독성. 각 막대는 2회 수행된 시험의 평균에 상응하는 것이다. CD16V-BB- $\zeta$  T 세포 + 항체 경우의 세포독성이 항체 단독 ( $P = 0.0002$ ) 또는 세포 단독 ( $P<0.0001$ )인 경우에서 보다 유의적으로 더 높았고 ( $P<0.0001$ ); 항체 단독인 경우의 세포독성이 세포 단독인 경우에서 보다 유의적으로 더 높았다 ( $P = 0.0045$ ).

도 7은 4시간 동안의 시험판내 세포독성 검정법의 총체적 결과를 보여주는 것이다. 모의- 또는 CD16V-BB- $\zeta$  T 림프구를 제시된 세포주, 및 비반응성 인간 면역글로불린 ("Ab 부재") 또는 상응하는 항체 ("Ab")와 함께 공동 배양하였다. 이는 다우디 및 라모스(Ramos)의 경우, 리툭시맙, MCF-7, SKBR-3, 및 MKN-7의 경우, 트라스투주맙, 및 CHLA-255, NB1691, SK-N-SH 및 U-2 OS의 경우, hu14.18K322A였다. T 세포 및/또는 항체 부재하에서 배양된 종양 세포와 비교하였을 때, 세포독성은 2:1 비율로 나타났다 (CHLA-255의 경우, 4:1). 본 결과는 NB1691 및 SK-BR-3의 경우, 3명의 공여자, 및 나머지 세포주의 경우, 1명의 공여자의 T 림프구를 이용하여 수행된 삼중으로 수행된 실험의 평균 ( $\pm$  SD) 세포독성에 상응하는 것이다; 다우디의 결과는 2명의 공여자로부터의 삼중으로 수행된 측정, 및 추가의 4명의 공여자로부터의 T 림프구를 사용하여 수행된 단일 측정의 평균 ( $\pm$  SD) 세포독성이다. T 세포 부재하에서 배양물에 첨가되었을 때, 리툭시맙, 트라스투주맙 또는 hu14.18K322A의 평균 세포독성은 <10%였다.

도 8은 CD16V-BB- $\zeta$  T 림프구의 세포독성은 강력하고, 특이적이며, 비결합 IgG에 의해 영향을 받지 않는다는 것을 입증하는 것이다. A: 24시간 동안 비반응성 인간 면역글로불린 ("Ab 부재") 또는 hu14.18K322A 항체 ("Ab")와 함께, 신경모세포종 세포주 NB1691과 공동 배양된 CD16V-BB- $\zeta$  T 림프구. 결과는 삼중으로 수행된 실험의 평균 ( $\pm$  SD) 세포독성에 상응하는 것이다. 세포독성은 심지어 1:8 E:T에서도 CD16V-BB- $\zeta$  T 세포 단독과 비교하였을 때, CD16V-BB- $\zeta$  세포 + hu14.18K322A 항체의 경우에 유의적으로 더 높게 그대로 유지되었다 ( $P = 0.0002$ ). B: 리툭시맙, 또는 비반응성 항체 트라스투주맙 또는 hu14.18K322A의 존재하에서의 2:1 E:T에서의 B 세포 림프종 세포주 다우디와 함께 4시간 동안 공동 배양된 모의- 또는 CD16V-BB- $\zeta$ -형질도입된 T 림프구. 결과는 삼중으로 수행된 실험의 평균 ( $\pm$  SD) 세포독성에 상응하는 것이다 ("모의" 결과는 각 항체를 이용하여 삼중으로 수행된 실험의 합계이다). 리툭시맙 경우의 세포독성은 다른 모든 실험 조건하의 것보다 유의적으로 더 높았다 (모든 비교물에 대해  $P<0.0001$ ). C: 다양한 농도의 면역치료학적 항체 및 상기 항체에 동시에 첨가된 경쟁 비결합 IgG의 존재하에서 8:1 E:T에서의 CD16V-BB- $\zeta$ 를 발현하는 T 림프구의 종양 세포주에 대한 세포독성. 기호는 각 항체 농도에 대한 적어도 삼중으로 수행된 실험에 대한 평균 ( $\pm$  SD)에 상응하는 것이다. 각 세포주의 경우, 세포독성은 비결합 IgG의 존재량과 상관없이, 통계학상 다르지 않았다.

도 9는 CD16V-BB- $\zeta$  수용체를 발현하는 T 림프구가 생체내에서 항-종양 활성을 발휘한다는 것을 입증하는 것이다. 루시페라제로 표지된  $3 \times 10^5$ 개의 다우디 세포를 i.p.로 NOD-SCID-IL2RG널 마우스에 주사하였다. 4일째를 출발로 하여 4주 동안 주 1회에 걸쳐 i.p.로 리툭시맙 (150  $\mu$ g)을 주사하였다. 4마리 마우스에서는 어떤 따른 처리도 하지 않은 반면, 5마리의 다른 마우스에서는 1차 리툭시맙 주사를 수행한 후, 이어서, 5일째 및 6일째 CD16V-BB- $\zeta$  수용체를 발현하는 T 림프구를 주사하였고 ( $1 \times 10^7$ 개 i.p.; n = 5); 4마리의 마우스로 이루어진 다른 2개의 군은 각각 리툭시맙 대신 RPMI-1640의 i.p. 주사 후에 CD16V-BB- $\zeta$  T 림프구를 받거나, 또는 오직 RPMI-1640 배지만 ("대조군")을 받았다. A: 종양 성장에 관한 생체내 영상화 결과. 각 기호는 한 생체발광 측정치에 상응하는 것이고; 선은 1마리의 마우스에서의 모든 측정치를 연결한 것이다. B: 각 실험 조건에 대한 대표 마우스 (각 군당 2마리씩)가 제시되어 있다. 3일째의 복측 영상을 CD16V-BB- $\zeta$  + 리툭시맙 군의 마우스에서의 종양의 존재를 입증하기 위해 증강된 감도로 프로세싱하였다. 생체발광이  $5 \times 10^{10}$  광자/초에 도달하였을 때, 마우스를 안락사시켰다. C: 상이한 처리군의 마우스에 관한 전체 생존 비교.

도 10은 CD16V-BB- $\zeta$  수용체를 발현하는 T 림프구가 생체내에서 항-종양 활성을 발휘한다는 것을 입증하는 것이다. 루시페라제로 표지된  $3 \times 10^5$ 개의 NB1691 세포를 i.p.로 NOD-SCID-IL2RG널 마우스에 주사하였다. 5일째를 출발로 하여 4주 동안 주 1회에 걸쳐 i.p.로 Hu14.18K322A 항체 (25  $\mu$ g)를 주사하였다. 4마리 마우스에서는 어

면 따른 처리도 하지 않은 반면, 4마리의 다른 마우스에서는 1차 항체 주사를 수행한 후, 이어서, 6일째 및 7일째 CD16V-BB- $\zeta$  수용체를 발현하는 T 림프구를 주사하였고 ( $1 \times 10^7$  개 i.p.; n = 4); 4마리의 마우스로 이루어진 다른 2개의 군은 각각 항체 대신 RPMI-1640의 i.p. 주사 후에 CD16V-BB- $\zeta$  T 림프구를 받거나, 또는 오직 RPMI-1640 배지만 ("대조군")을 받았다. A: 종양 성장에 관한 생체내 영상화 결과. 각 기호는 한 생체발광 측정치에 상응하는 것이고; 선은 1마리의 마우스에서의 모든 측정치를 연결한 것이다. B: 각 실험 조건에 대한 모든 마우스의 영상. 생체발광이  $1 \times 10^{10}$  광자/초에 도달하였을 때, 마우스를 안락사시켰다. C: 상이한 처리 군의 마우스에 관한 전체 생존 비교.

도 11은 CD16V-BB- $\zeta$  및 CD16F-BB- $\zeta$  수용체를 발현하는 T 림프구 사이의 기능적 차이를 입증하는 것이다. A: 유세포 분석 절도표는 CD16V-BB- $\zeta$  또는 CD16F-BB- $\zeta$ 가 형질도입된 T 림프구에서의 (B73.1 항체로 검출되는) CD16 및 녹색 형광 단백질 (GFP)의 발현을 보여주는 것이다. 각 사분면에는 양성 세포의 비율(%)이 제시되어 있다. B: CD16V 또는 CD16F 수용체가 형질도입된 T 림프구를 각각 리툭시맙, 트라스투주맙 및 hu14.18K322A의 존재하에서 다우디, SK-BR-3 또는 NB1691 세포와 함께 배양하였다. 모든 항체는  $0.1 \mu\text{g/mL}$ 로 사용되었다. 기호는 유입 세포수와 비교하였을 때의 세포 회수율(%) (3회에 걸쳐 수행된 실험의 평균 ± SD)을 나타낸다; 1주째 내지 3주째 배양물에 대한 세포 계수는 3개의 배양물 모두에 대한 대응표본 t 검정에 의해 유의적인 차이를 보였다 (다우디, P = 0.0007; SK-BR-3, P = 0.0164; NB1691, P = 0.022). C: 다양한 농도의 리툭시맙의 존재하에서의 다우디 세포에 대한, CD16V-BB- $\zeta$  또는 CD16F-BB- $\zeta$  수용체를 발현하는 T 림프구에 의해 매개되는 항체 의존성 세포독성. 각 기호는 8:1 (좌측) 또는 2:1 (우측) E:T에서의 삼중 배양물의 평균 ± SD를 나타낸다. CD16V-BB- $\zeta$ 를 발현하는 T 세포의 세포독성이 CD16F-BB- $\zeta$ 를 발현하는 T 세포의 것보다 유의적으로 더 높았다 (어느 E:T에서든 P<0.001).

도 12는 본 연구에서 사용된 CD16 키메라 수용체를 나타내는 개략도를 보여주는 것이다.

도 13은 상이한 신호전달 도메인을 포함하는 CD16V 수용체의 발현을 보여주는 것이다. 유세포 분석 절도표는 녹색 형광 단백질 (GFP) 단독 (모의) 또는 상이한 CD16V 구축물을 함유하는 벡터가 형질도입된 활성화된 T 림프구에서의 GFP와 함께 조합된 (3G8 항체로 검출되는) CD16의 발현을 보여주는 것이다. 각 사분면에는 양성 세포의 비율(%)이 제시되어 있다.

도 14는 CD16V-BB- $\zeta$ 는 상이한 신호전달 특성을 가지는 CD16V 수용체보다도 더 높은 T 세포 활성화, 증식 및 세포독성을 유도한다는 것을 입증하는 것이다. A: 다우디 세포 및 리툭시맙 ( $0.1 \mu\text{g/mL}$ )과 함께한 48시간 동안의 공동 배양 후, 상이한 키메라 수용체를 발현하는 T 림프구에서의 녹색 형광 단백질 (GFP) 평균 형광 강도 (MF I)에 대해 플롯팅된, 유세포 분석법에 의해 CD25 MFI. CD16V-BB- $\zeta$ 를 포함하는 CD25 발현은 CD16V- $\zeta$ , CD16V-Fc $\varepsilon$ RI $\gamma$  또는 신호전달 능력이 없는 CD16V ("CD16V-말단절단")에 의해 유발된 것보다 유의적으로 더 높았다 (선형 회귀 분석에 의해 P<0.0001). B: 다양한 CD16V 수용체가 형질도입된 T 림프구를 각각 리툭시맙, 트라스투주맙 및 hu14.18K322A의 존재하에서 다우디, SK-BR-3 또는 NB1691 세포와 함께 배양하였다. 모든 항체는  $0.1 \mu\text{g/mL}$ 로 사용되었다. 기호는 유입 세포수와 비교하였을 때의 세포 회수율(%) (3회에 걸쳐 수행된 실험의 평균 ± SD)을 나타낸다; 1주째 내지 3주째 배양물에 대한 세포 계수는 3개의 배양물 모두에 대한 대응표본 t 검정에 의해 모든 다른 수용체보다 CD16V-BB- $\zeta$  수용체 경우에 유의적으로 더 높았다 (P<0.0001). C: 각각 리툭시맙, 트라스투주맙 및 hu14.18K322A의 존재하에서의 다우디, SK-BR-3 및 NB1691에 대한 각종 CD16V 수용체를 발현하는 T 림프구 또는 모의-형질도입된 T 세포의 ADCC. 기호는 제시된 E:T에서의 삼중 배양물의 평균 ± SD이다. CD16V-BB- $\zeta$  수용체 경우의 세포독성은 다른 모든 수용체의 것보다 유의적으로 더 높은 반면 (모든 비교물에서 t 검정에 의해 P<0.0001), 모의-형질도입된 림프구, 또는 CD16V-말단절단된 수용체가 형질도입된 림프구의 세포독성은 서로 유의적으로 상이하지는 않았고 (P>0.05); 다우디 (P = 0.006) 및 SK-BR-3 (P = 0.019)에 대한 CD16V-Fc $\varepsilon$ RI $\gamma$  경우의 세포독성은 CD3- $\zeta$ 인 경우의 세포독성보다 유의적으로 더 높았고; 어느 수용체든 그를 발현하는 림프구는 모의-형질도입된 것 또는 CD16V-말단절단으로 형질도입된 것보다 더 높은 세포독성을 가졌다 (모든 비교물에 대해 P<0.01).

도 15는 mRNA 전기천공에 의한 CD16V-BB- $\zeta$  수용체의 발현을 입증하는 것이다. A: CD16V-BB- $\zeta$  mRNA로, 또는 mRNA 부재(모의)하에 활성화된 T 림프구를 전기천공하였다; 24시간 경과 후 유세포 분석법에 의해 CD16의 발현을 시험하였다. B: 리툭시맙의 존재하에서 라모스 세포주에 대한 모의 또는 CD16V-BB- $\zeta$  전기천공된 T 세포의 세포독성을 시험하였다. 기호는 세포독성(%)의 평균 ± SD를 나타낸다 (n=3; 모든 E:T 비율에서의 비교물에 대한 P<0.01).

도 16은 키메라 수용체 서열식별번호: 1의 발현이 이루어진 저캣 세포 및 그 발현이 이루어지지 않은 저캣 세포

예의 리툭산(Rituxan)의 결합을 보여주는 것이다. 저캣 세포를 mRNA 부재하에 (패널 A) 또는 키메라 수용체 서열식별번호: 1을 코딩하는 mRNA로 (패널 B) 전기천공시키고, 리툭산과 함께 인큐베이션시키고, 결합된 리툭산을 검출하기 위해 PE-표지된 염소-항-인간 항체로 염색하고, 유세포 분석법에 의해 분석하였다. 패널 A 및 B에서, 동일 사분면 게이트를 각 데이터 세트에 적용시켰고, 각 사분면에 세포 비율(%)이 제시되어 있으며, 우측 상단의 사분면은 리툭산 양성 세포를 나타낸다. 패널 C에서는 모의-전기천공된 세포 (채워지지 않은 것) 및 키메라 수용체 서열식별번호: 1을 코딩하는 mRNA로 전기천공된 세포 (회색)에 대한 리툭산 염색의 함수로서 세포 개수가 플롯팅되어 있다.

**도 17**은 리툭산 및 표적 다우디 세포 존재하에서의 키메라 수용체 서열식별번호: 1의 발현이 이루어진 저캣 세포 및 그 발현이 이루어지지 않은 저캣 세포 상의 CD25 존재를 보여주는 것이다. 저캣 세포를 mRNA 부재하에 (패널 A) 또는 키메라 수용체 서열식별번호: 1을 코딩하는 mRNA로 (패널 17B) 전기천공시킨 후, 이어서, 리툭산 및 표적 다우디 세포와 함께 인큐베이션시켰다. 저캣 세포를 단리시키기 위해 PE-표지된 항-CD7 항체로, 및 CD25 발현을 검출하기 위해 APC-표지된 항-C25 항체로 세포를 염색하고, 유세포 분석법에 의해 분석하였다. 패널 A 및 B에 CD7 양성 세포가 제시되어 있으며, 동일 사분면 게이트를 각 데이터 세트에 적용시켰다. 각 사분면에 세포 비율(%)이 제시되어 있으며, 우측 상단의 사분면은 CD25 양성 세포를 나타낸다. 패널 C는 같은 실험으로부터 얻은 데이터의 히스토그램을 나타내는 것이다. CD7 양성 세포의 개수는 모의-전기천공된 세포 (채워지지 않은 것)에 대한 CD25 염색의 함수로서 플롯팅되어 있고, 키메라 수용체 서열식별번호: 1을 코딩하는 mRNA로 전기천공된 세포 (회색)는 CD25 염색의 함수로서 플롯팅되어 있다.

**도 18**은 리툭산 및 표적 다우디 세포 존재하에서의 키메라 수용체 서열식별번호: 1의 발현이 이루어진 저캣 세포 및 그 발현이 이루어지지 않은 저캣 세포 상의 CD69 존재를 보여주는 것이다. 저캣 세포를 mRNA 부재하에 (패널 A) 또는 키메라 수용체 서열식별번호: 1을 코딩하는 mRNA로 (패널 B) 전기천공시킨 후, 이어서, 리툭산 및 표적 다우디 세포와 함께 인큐베이션시켰다. 저캣 세포를 단리시키기 위해 PE-표지된 항-CD7 항체로, 및 CD69 발현을 검출하기 위해 APC-표지된 항-C69 항체로 세포를 염색하고, 유세포 분석법에 의해 분석하였다. 패널 A 및 B에 CD7 양성 세포가 제시되어 있으며, 동일 사분면 게이트를 각 데이터 세트에 적용시켰다. 각 사분면에 세포 비율(%)이 제시되어 있으며, 우측 상단의 사분면은 CD69 양성 세포를 나타낸다. 패널 C는 같은 실험으로부터 얻은 데이터의 히스토그램을 나타내는 것이다. CD7 양성 세포의 개수는 모의-전기천공된 세포 (채워지지 않은 것), 및 키메라 수용체 서열식별번호: 1을 코딩하는 mRNA로 전기천공된 세포 (회색)에 대한 CD69 염색의 함수로서 플롯팅되어 있다.

**도 19**는 키메라 수용체의 대표적인 항-CD3 $\zeta$  웨스턴 블롯 분석을 보여주는 것이다. 저캣 세포를 mRNA 부재하에 (레인 1), 또는 키메라 수용체 서열식별번호: 1 (레인 2), 서열식별번호: 3 (레인 3), 서열식별번호: 10 (레인 4), 서열식별번호: 11 (레인 5), 서열식별번호: 14 (레인 6), 서열식별번호: 2 (레인 7), 서열식별번호: 4 (레인 8), 서열식별번호: 5 (레인 9), 서열식별번호: 7 (레인 10), 서열식별번호: 8 (레인 11), 서열식별번호: 9 (레인 12), 또는 서열식별번호: 6 (레인 13)을 코딩하는 mRNA로 전기천공시켰다. 세포를 수거하고, 용해시키고, 항-CD3 $\zeta$  항체를 이용하여 웨스턴 블롯 분석에 의해 분석하였다. 키메라 수용체 mRNA로 전기천공된 모든 세포로부터의 용해물 중에서 키메라 수용체 단백질을 검출하였다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037]

항체 기반 면역요법은 다수의 암 유형을 비롯한, 매우 다양한 질환을 치료하는 데 사용된다. 상기 요법은 대개 정상 세포 (예컨대, 암이 아닌 세포)에 대해 상대적으로, 제거하고자 하는 세포 (예컨대, 표적 세포, 예컨대, 암 세포) 상에서 차별적으로 발현되는 세포 표면 문자의 인식에 의존한다 (Weiner et al. Cell (2012) 148(6): 1081-1084). 수개의 항체 기반 면역요법은 시험관내에서 표적 세포 (예컨대, 암 세포)의 항체 의존성 세포-매개 세포독성을 촉진시키는 것으로 밝혀졌으며, 일부의 경우, 이는 일반적으로는 또한 그것이 생체내 작용 기전이라고 간주되고 있다. ADCC는 면역계의 이팩터 세포, 예컨대, 자연살 (NK) 세포, T 세포, 단핵구 세포, 대식 세포, 또는 호산구가 특이 항체에 의해 인식된 표적 세포 (예컨대, 암 세포)를 능동적으로 용해시키는 세포-매개 선천성 면역 기전이다.

[0038]

본원에 기술된 키메라 수용체는 많은 이점을 부여할 것이다. 예를 들어, Fc에 결합하는 세포외 도메인을 통하여 본원에 기술된 키메라 수용체 구축물은 특이 표적 항원 (예컨대, 암 항원)에 직접 결합하기보다는 항체 또는 다른 Fc-함유 문자의 Fc 부위에 결합할 수 있다. 따라서, 본원에 기술된 키메라 수용체 구축물을 발현하는 면역 세포는 항체 또는 또 다른 Fc-함유 문자가 결합하는 임의 유형의 세포의 세포 사멸을 유도할 수 있을 것이다.

[0039]

본 개시내용은 Fc-함유 분자 (예컨대, 항체 또는 Fc 융합 단백질)에 결합할 수 있는 키메라 수용체, 상기 키메라 수용체를 발현하는 면역 세포, 및 상기 면역 세포를 사용하여 표적 세포 (예컨대, 암 세포)에 대한 ADCC 효과를 증진시키는 방법을 제공한다. 본원에서 사용되는 바, 키메라 수용체란, 숙주 세포의 표면 상에서 발현될 수 있고, Fc 부위를 함유하는 표적 분자에 결합할 수 있는 세포의 도메인, 및 키메라 수용체를 발현하는 면역 세포의 이펙터 기능을 일으키기 위한 하나 이상의 세포질 신호전달 도메인을 포함하는 비-자연적으로 발생된 분자로서, 여기서, 키메라 수용체의 적어도 2개의 도메인은 상이한 분자로부터 유래된 것인 분자를 지칭한다.

[0040]

Fc-함유 분자, 예컨대, 항체 단백질은 표적, 예컨대, 표적 세포 (예컨대, 암 세포) 상의 세포 표면 분자, 수용체, 또는 탄수화물에 결합할 수 있다. 상기 Fc-함유 분자에 결합할 수 있는 수용체, 예를 들어, 본원에 기술된 키메라 수용체 분자를 발현하는 면역 세포는 표적 세포-결합 항체를 인식하고, 이러한 수용체/항체 결속이 면역 세포를 자극하여 이펙터 기능, 예컨대, 세포독성 과립 방출 또는 세포-사멸-유도 분자의 발현이 수행되고, 이로써, Fc-함유 분자에 의해 인식된 표적 세포의 세포 사멸이 이루어지게 된다.

[0041]

"약" 또는 "대략"이라는 용어는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 측정되는 특정 값이 허용되는 오차 범위 안에 있다는 것을 의미하는 것이다, 상기 오차 범위는 부분적으로는 값이 측정 또는 결정되는 방법, 즉, 측정 시스템의 한계에 의존할 것이다. 예를 들어, "약"이란, 관련 기술분야의 관행에 따라 허용되는 표준 편차 범위 내에 포함되어 있다는 것을 의미한다. 대안적으로, "약"이란, 주어진 값의 최대 ±20%, 바람직하게, 최대 ±10%, 더욱 바람직하게, 최대 ±5%, 및 더욱 바람직하게, 추가로, 최대 ±1% 범위임을 의미할 수 있다. 대안적으로, 특히 생물학적 시스템 또는 프로세스와 관련하여, 상기 용어는 값의 한 자릿수 범위 내에, 바람직하게, 2 배 범위 내에 있음을 의미할 수 있다. 특정 값이 본 출원 및 특허청구범위에 기술되는 경우, 달리 언급되지 않는 한, "약"이라는 용어가 내포되며, 이와 관련하여 상기 용어는 특정 값이 허용되는 오차 범위 안에 있다는 것을 의미한다.

[0042]

본 개시내용이 본원에서 언급된 질환 상태들 중 임의의 것에 관한 것인 한, 본 개시내용과 관련하여, "치료하다," "치료"라는 용어 및 유사 용어는 상기 상태와 연관된 적어도 하나의 증상을 경감, 또는 완화시키거나, 상기 상태의 진행을 저속화 또는 역전시키는 것을 의미한다. 본 개시내용의 의미 범위 안에서, "치료하다"라는 용어는 또한 발병을 정지시키거나, 발병 시점 (즉, 질환의 임상적 소견이 나타나기 전 기간)을 지연시키거나, 또는 질환의 발생 또는 악화 위험을 감소시키는 것을 의미한다. 예를 들어, 암과 관련하여, "치료하다"라는 용어는 환자의 종양 부하량을 제거 또는 감소시키거나, 또는 전이 등을 예방, 치료, 또는 억제시키는 것을 의미할 수 있다.

[0043]

본원에서 사용되는 바, 용량 또는 양에 적용되는 "치료학상 유효"라는 것은, 본 개시내용의 키메라 수용체를 포함하고, 임의적으로, 종양 특이 세포독성 모노클로날 항체 또는 Fc 부위를 포함하는 또 다른 항-종양 분자 (예컨대, 면역글로불린, 또는 Fc-함유 DNA 또는 RNA의 Fc-부위와 조합된, 종양 표면 수용체에 결합하는 리간드 (예컨대, 시토카인, 면역 세포 수용체)로 구성된 복합 분자)를 추가로 포함하는 화합물 또는 제약 조성물 (예컨대, 면역 세포, 예컨대, T 림프구 및/또는 NK 세포를 포함하는 조성물)이 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되었을 때, 원하는 활성을 일으키는 데 충분한 그의 양을 의미한다. 본 개시내용과 관련하여, "치료학상 유효"라는 용어는 본 개시내용의 방법에 의해 치료되는 장애의 소견을 지연시키거나, 그의 진행을 정지시키거나, 그의 적어도 하나의 증상을 경감 또는 완화시키는 데 충분한 화합물 또는 제약 조성물의 양을 의미한다. 활성 성분의 조합이 투여되는 경우, 조합의 유효량은 개별적으로 투여되었다면 효과적인 양이 되는 각 성분의 양을 포함하거나, 또는 포함하지 않을 수 있다.

[0044]

본 개시내용의 조성물과 관련하여 사용되는 바, "제약상 허용되는"이라는 어구는 분자 엔티티 및 상기 조성물의 다른 성분이 생리학상 허용되고, 포유동물 (예컨대, 인간)에게 투여되었을 때, 전형적으로는 부작용 반응을 일으키지 않는다는 것을 의미한다. 바람직하게, 본원에서 사용되는 바, "제약상 허용되는"이라는 용어는 포유동물에서, 및 더욱 특히, 인간에서의 사용을 위한 것으로 연방 정부 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인을 받았거나, 또는 미국 약전(U.S. Pharmacopeia) 또는 일반적으로 인정되는 다른 약전에 열거되어 있다는 것을 의미한다.

[0045]

본원에서 사용되는 바, "대상체"라는 용어는 임의의 포유동물을 의미한다. 바람직한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0046]

본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 사용되는 바, "하나"("a," "an") 및 "그"라는 단수 형태는 문맥상 달리 명확하게 명시되지 않는 한, 복수 개의 지시 대상도 포함한다.

## I. 키메라 수용체

[0047] 본원에 기술된 키메라 수용체는 면역글로불린의 Fc 부위에 대하여 결합 친화도 및 특이성을 가지는 세포외 도메인 ("Fc 결합제"), 막횡단 도메인, 적어도 하나의 공동 자극 신호전달 도메인, 및 ITAM을 포함하는 세포질 신호전달 도메인을 포함한다. 키메라 수용체는 숙주 세포 상에서 발현되었을 때, 세포외 리간드 결합 도메인은 표적 분자 (예컨대, 항체 또는 Fc-융합 단백질)에의 결합을 위해 세포외에 위치하고, 공동 자극 신호전달 도메인 및 ITAM 함유 세포질 신호전달 도메인은 및/또는 이펙터 신호전달을 일으키기 위해 세포질에 위치하도록 구성된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 키메라 수용체 구축물은 N-말단에서 C-말단으로 Fc 결합제, 막횡단 도메인, 적어도 하나의 공동 자극 신호전달 도메인, 및 ITAM 함유 세포질 신호전달 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 키메라 수용체 구축물은 N-말단에서 C-말단으로 Fc 결합제, 막횡단 도메인, ITAM 함유 세포질 신호전달 도메인, 및 적어도 하나의 공동 자극 신호전달 도메인을 포함한다.

[0049] 본원에 기술된 키메라 수용체 중 임의의 것은, Fc 결합제의 C-말단 및 막횡단 도메인의 N-말단에 위치할 수 있는 힌지 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 대안적으로, 또는 추가로, 본원에 기술된 키메라 수용체 구축물은, 서로 연결되어 있거나, 또는 ITAM 함유 세포질 신호전달 도메인에 의해 분리되어 있을 수 있는, 2개 이상의 공동 자극 신호전달 도메인을 함유할 수 있다. 키메라 수용체 구축물 중의 세포외 Fc 결합제, 막횡단 도메인, 공동 자극 신호전달 도메인(들), 및 ITAM 함유 세포질 신호전달 도메인은 직접적으로, 또는 웨პ티드 링커를 통해 서로 연결되어 있을 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 키메라 수용체 중 임의의 것은 N-말단에 신호서열을 포함한다.

### A. Fc 결합제

[0051] 본원에 기술된 키메라 수용체 구축물은 Fc 결합제인, 즉, 적합한 포유동물 (예컨대, 인간, 마우스, 래트, 염소, 양, 또는 원숭이)의 면역글로불린 (예컨대, IgG, IgA, IgM, 또는 IgE)의 Fc 부위에 결합할 수 있는, 세포외 도메인을 포함한다. 적합한 Fc 결합제는 자연적으로 발생된 단백질, 예컨대, 포유동물 Fc 수용체 또는 특정 박테리아 단백질 (예컨대, 단백질 A, 단백질 G)로부터 유래된 것일 수 있다. 추가로, Fc 결합제는 높은 친화성 및 특이성으로 본원에 기술된 Ig 분자 중 임의의 것의 Fc 부위에 특이적으로 결합하도록 조작된 합성 폴리펩티드일 수 있다. 예를 들어, 상기 Fc 결합제는 면역글로불린의 Fc 부위에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편일 수 있다. 예로는 단일 쇄 가변 단편 (scFv), 도메인 항체, 또는 나노바디를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 대안적으로, Fc 결합제는 Fc 부위에 특이적으로 결합하는 합성 웨პ티드, 예컨대, 쿠니즈 도메인, 소형 모듈형 면역제약 (SMIP), 에드넥틴, 아비며, 어피바디, DARPin, 또는 안티칼린일 수 있고, 이는 Fc에 결합하는 활성에 대해 웨პ티드 조합 라이브러리를 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

[0052] 일부 실시양태에서, Fc 결합제는 포유동물 Fc 수용체의 세포외 리간드 결합 도메인이다. 본원에서 사용되는 바, "Fc 수용체"는 다수의 면역 세포 (B 세포, 수지상 세포, 자연살 (NK) 세포, 대식세포, 호중구, 비만 세포, 및 호산구 포함)의 표면 상에서 발현되고, 항체의 Fc 도메인에 대하여 결합 특이성을 보이는 세포 표면 결합 수용체이다. Fc 수용체는 전형적으로 항체의 Fc (단편 결정가능) 부위에 대하여 결합 특이성을 가지는 적어도 2개의 면역글로불린 (Ig)-유사 도메인으로 구성된다. 일부 경우에서, Fc 수용체의 항체의 Fc 부위에의 결합은 항체 의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC) 효과를 일으킬 수 있다. 본원에 기술된 바와 같은 키메라 수용체를 구축하는 데 사용되는 Fc 수용체는 자연적으로 발생된 다형성 변이체 (예컨대, CD16 V158 변이체)일 수 있으며, 이는 야생형 대응물과 비교하여 증가 또는 감소된, Fc에 대한 친화성을 가질 수 있다. 대안적으로, Fc 수용체는 Ig 분자의 Fc 부위에의 결합 친화도를 변경시키는 하나 이상의 돌연변이 (예컨대, 최대 10개의 아미노산 잔기 치환)를 보유하는, 야생형 대응물의 기능적 변이체일 수 있다. 일부 경우에서, 돌연변이는 Fc 수용체의 글리코실화 패턴, 및 이로써, Fc에의 결합 친화도를 변경시킬 수 있다.

[0053] 하기 표에는 Fc 수용체 세포외 도메인 중의 다수의 예시적인 다형성이 열거되어 있다 (예컨대, 문헌 [Kim et al., *J. Mol. Evol.* 53:1-9, 2001] 참조):

[0054] <표 1>

## [0055] Fc 수용체 중의 예시적인 다형성

아미노산 번호	19	48	65	89	105	130	134	141	142	158
FCR10	R	S	D	I	D	G	F	Y	T	V
P08637	R	S	D	I	D	G	F	Y	I	F
S76824	R	S	D	I	D	G	F	Y	I	V
J04162	R	N	D	V	D	D	F	H	I	V
M31936	S	S	N	I	D	D	F	H	I	V
M24854	S	S	N	I	E	D	S	H	I	V
X07934	R	S	N	I	D	D	F	H	I	V
X14356 (Fc $\gamma$ RII)	N	N	N	S	E	S	S	S	I	I
M31932 (Fc $\gamma$ RI)	S	T	N	R	E	A	F	T	I	G
X06948 (Fc $\alpha$ I)	R	S	E	S	Q	S	E	S	I	V

[0056]

Fc 수용체는 그가 결합할 수 있는 항체의 이소형에 기초하여 분류된다. 예를 들어, Fc-감마 수용체 (Fc $\gamma$ R)는 일반적으로 IgG 항체, 예컨대, 그의 하나 이상의 서브타입 (즉, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)에 결합하고; Fc-알파 수용체 (Fc $\alpha$ R)는 일반적으로 IgA 항체에 결합하고; Fc-엡실론 수용체 (Fc $\epsilon$ R)는 일반적으로 IgE 항체에 결합한다. 일부 실시양태에서, Fc 수용체는 Fc-감마 수용체, Fc-알파 수용체, 또는 Fc-엡실론 수용체이다. Fc-감마 수용체의 예로는 제한 없이, CD64A, CD64B, CD64C, CD32A, CD32B, CD16A, 및 CD16B를 포함한다. Fc-알파 수용체의 예로는 Fc $\alpha$ R1/CD89가 있다. Fc-엡실론 수용체의 예로는 제한 없이, Fc $\epsilon$ RI 및 Fc $\epsilon$ RII/CD23을 포함한다. 하기 표에는 본원에 기술된 키메라 수용체를 구축하는 데 사용하기 위한 예시적인 Fc 수용체, 및 상응하는 Fc 도메인에의 그의 결합 활성이 열거되어 있다:

[0058] &lt;표 2&gt;

## [0059] 예시적인 Fc 수용체

수용체 명칭	주요 항체 리간드	리간드에 대한 친화도
Fc $\gamma$ RI (CD64)	IgG1 및 IgG3	고 ( $K_d \sim 10^{-9}$ M)
Fc $\gamma$ RIIA (CD32)	IgG	저 ( $K_d > 10^{-7}$ M)
Fc $\gamma$ RIIB1 (CD32)	IgG	저 ( $K_d > 10^{-7}$ M)
Fc $\gamma$ RIIB2 (CD32)	IgG	저 ( $K_d > 10^{-7}$ M)
Fc $\gamma$ RIIIA (CD16a)	IgG	저 ( $K_d > 10^{-6}$ M)
Fc $\gamma$ RIIIB (CD16b)	IgG	저 ( $K_d > 10^{-6}$ M)
Fc $\epsilon$ RI	IgE	고 ( $K_d \sim 10^{-10}$ M)
Fc $\epsilon$ RII (CD23)	IgE	저 ( $K_d > 10^{-7}$ M)
Fc $\alpha$ RI (CD89)	IgA	저 ( $K_d > 10^{-6}$ M)
Fc $\alpha$ /μR	IgA 및 IgM	IgM에 대해 고, IgA에 대해 중간 정도
FcRn	IgG	

[0060]

본원에 기술된 키메라 수용체에서 사용하기 위한 Fc 수용체의 리간드 결합 도메인의 선택은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이다. 예를 들어, 선택은 예컨대, Fc 수용체의 결합이 요구되는 항체의 이소형 및 결합 상호작용의 원하는 친화성과 같은 인자에 의존할 수 있다.

[0062]

일부 예에서, (a)는 Fc에 대한 친화성을 조절할 수 있는 자연적으로 발생된 다형성을 도입할 수 있는, CD16의 세포외 리간드 결합 도메인이다. 일부 예에서, (a)는 158번 위치에 다형성 (예컨대, 발린 또는 페닐알라닌)을 도입한 CD16의 세포외 리간드 결합 도메인이다. 일부 실시양태에서, (a)는 그의 글리코실화 상태 및 Fc에 대한

그의 친화성을 변경시키는 조건하에서 제조된다.

[0063] 일부 실시양태에서, (a)는 그를 도입한 키메라 수용체가 IgG 항체의 서브세트에 대해 특이성을 가지도록 만드는 변형을 도입한 CD16의 세포외 리간드 결합 도메인이다. 예를 들어, IgG 서브타입 (예컨대, IgG1)에 대한 친화성을 증가 또는 감소시키는 돌연변이가 도입될 수 있다.

[0064] 일부 예에서, (a)는 Fc에 대한 친화성을 조절할 수 있는 자연적으로 발생된 다형성을 도입할 수 있는, CD32의 세포외 리간드 결합 도메인이다. 일부 실시양태에서, (a)는 그의 글리코실화 상태 및 Fc에 대한 그의 친화성을 변경시키는 조건하에서 제조된다.

[0065] 일부 실시양태에서, (a)는 그를 도입한 키메라 수용체가 IgG 항체의 서브세트에 대해 특이성을 가지도록 만드는 변형을 도입한 CD32의 세포외 리간드 결합 도메인이다. 예를 들어, IgG 서브타입 (예컨대, IgG1)에 대한 친화성을 증가 또는 감소시키는 돌연변이가 도입될 수 있다.

[0066] 일부 예에서, (a)는 Fc에 대한 친화성을 조절할 수 있는 자연적으로 발생된 다형성을 도입할 수 있는, CD64의 세포외 리간드 결합 도메인이다. 일부 실시양태에서, (a)는 그의 글리코실화 상태 및 Fc에 대한 그의 친화성을 변경시키는 조건하에서 제조된다.

[0067] 일부 실시양태에서, (a)는 그를 도입한 키메라 수용체가 IgG 항체의 서브세트에 대해 특이성을 가지도록 만드는 변형을 도입한 CD64의 세포외 리간드 결합 도메인이다. 예를 들어, IgG 서브타입 (예컨대, IgG1)에 대한 친화성을 증가 또는 감소시키는 돌연변이가 도입될 수 있다.

[0068] 다른 실시양태에서, Fc 결합체는 IgG 분자의 Fc 부위에 결합할 수 있는 자연적으로 발생된 박테리아 단백질로부터 유래된 것이다. 본원에 기술된 바와 같은 키메라 수용체를 구축하는 데 사용하기 위한 Fc 결합체는 전장의 단백질 또는 그의 기능적 단편일 수 있다. 단백질 A는 원래는 박테리아 스타필로코쿠스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*)의 세포 벽에서 발견되는 42 kDa 표면 단백질이다. 이는 각각이 3-나선형 번들로 폴딩되어 있는 5개의 도메인으로 구성되어 있고, 이는 대부분의 항체의 Fc 영역 뿐만 아니라, 인간 VH3 패밀리 항체의 Fab 영역과의 상호작용을 통해 IgG에 결합할 수 있다. 단백질 G는 포유동물 IgG의 Fab 및 Fc 영역, 둘 모두에 결합하는, C 및 G군 연쇄구균(*Streptococcal*) 박테리아에서 발현되는, 대략 60 kDa의 단백질이다. 천연 단백질 G는 또한 일부만에 결합하는 반면, 재조합 변이체는 일부만 결합을 제거하도록 조작된 것이다.

[0069] 키메라 수용체에서 사용하기 위한 Fc 결합체는 조합 생물학 또는 직접 진화 방법을 사용하여 새로 생성할 수 있다. 단백질 스캐폴드 (예컨대, IgG로부터 유래된 scFv, 쿠니츠형 프로테아제 억제제로부터 유래된 쿠니츠 도메인, 안키린 반복부, 단백질 A로부터의 Z 도메인, 리포칼린, 피브로넥틴 III형 도메인, Fyn으로부터의 SH3 도메인 등)로부터 출발하여, 표면 상의 잔기 세트에 대한 아미노산 측쇄는 큰 변이체 스캐폴드 라이브러리 생성을 위해 무작위로 치환될 수 있다. 결합에 대하여 1차 선별한 후, 과자, 리보솜 또는 세포 디스플레이에 의해 증폭시킴으로써 표적 유사 Fc 도메인에 대하여 친화성을 가지는 희귀 변이체를 큰 라이브러리로부터 단리시킬 수 있다. 반복된 회차에 걸쳐 수행되는 선별 및 증폭을 사용하여 표적에 대하여 가장 높은 친화성을 가지는 단백질을 단리시킬 수 있다. Fc-결합 웹티드는 예컨대, 문헌 [DeLano et al., Science, 287:5456 (2000)]; [Jeong et al., Peptides, 31(2):202-206 (2009)]; 및 [Krook et al., J. Immunological Methods, 221(1-2):151-157 (1998)]과 같이, 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예시적인 Fc-결합 웹티드는 ETQRCTWHMGEVWCEREHN (서열식별 번호: 85), KEASCSYWLGELEVVCVAGVE (서열식별번호: 86), 또는 DCAWHLGELEVWCT (서열식별번호: 87)의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0070] 본원에 기술된 Fc 결합체 중 임의의 것은 치료학적 항체의 Fc 부위에 대하여 적합한 결합 친화도를 가질 수 있다. 본원에서 사용되는 바, "결합 친화도"란, 겉보기 회합 상수 또는  $K_A$ 를 지칭한다.  $K_A$ 는 해리 상수인  $K_D$ 의 역수이다. 본원에 기술된 키메라 수용체의 Fc 수용체 도메인의 세포외 리간드 결합 도메인은 항체의 Fc 부위에 대하여 적어도  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-10}$  M 또는 그 미만의 결합 친화도  $K_D$ 를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, Fc 결합체는, 또 다른 항체, 항체의 이소형, 또는 그의 서브타입에의 Fc 결합체의 결합 친화도와 비교하였을 때, 항체, 항체의 이소형, 또는 그의 서브타입(들)에 대해 높은 결합 친화도를 가진다. 일부 실시양태에서, Fc 수용체의 세포외 리간드 결합 도메인은, 또 다른 항체, 항체의 이소형, 또는 그의 서브타입에의 Fc 수용체의 세포외 리간드 결합 도메인의 결합과 비교하였을 때, 항체, 항체의 이소형, 또는 그의 서브타입(들)에 대하여 특이성을 가진다. 고친화도로 결합하는 Fc-감마 수용체로는 CD64A, CD64B, 및 CD64C를 포함한다. 저친화도로 결합하는 Fc-엡실

론 수용체는 Fc ε RI이고, 저친화도로 결합하는 Fc-엡실론 수용체는 Fc ε RII/CD23이다.

[0071] Fc 수용체 또는 Fc 결합체 (예컨대, Fc 수용체의 세포외 리간드 결합 도메인)를 포함하는 키메라 수용체에 대한 결합 친화도 또는 결합 특이성은 평형 투석, 평형 결합, 겔 여과, ELISA, 표면 플라스몬 공명, 또는 분광법을 비롯한, 다양한 방법에 의해 측정될 수 있다.

[0072] 일부 실시양태에서, Fc 수용체의 세포외 리간드 결합 도메인은 자연적으로 발생된 Fc-감마 수용체, Fc-알파 수용체, 또는 Fc-엡실론 수용체의 세포외 리간드 결합 도메인의 아미노산 서열과 적어도 90% (예컨대, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 두 아미노산 서열의 "동일성(%)"은 문헌 [Karlin and Altschul Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-77, 1993]에서와 같이 변형된, 문헌 [Karlin and Altschul Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-68, 1990]의 알고리즘을 사용하여 측정될 수 있다. 상기 알고리즘은 문헌 [Altschul, et al. J. Mol. Biol. 215:403-10, 1990]의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램 (버전 2.0)으로 도입된다. BLAST 단백질 검색은 XBLAST 프로그램, 스코어=50, 워드길이=3을 사용하여 수행될 수 있고, 이로써, 본 개시내용의 단백질 분자와 상동성이 아미노산 서열을 수득할 수 있다. 두 서열 사이에 캡이 존재할 경우, 문헌 [Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402, 1997]에 기술된 바와 같이, 캡트 BLAST(Gapped BLAST)가 사용될 수 있다. BLAST 및 캡트 BLAST 프로그램을 사용할 때, 각 프로그램 (예컨대, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 파라미터가 사용될 수 있다.

[0073] Fc 수용체의 세포외 리간드 결합 도메인의 변이체, 예컨대, 본원에 기술된 것 또한 본 개시내용의 범주 내에 포함된다. 일부 실시양태에서, 변이체 세포외 리간드 결합 도메인은 참조 세포외 리간드 결합 도메인의 아미노산 서열과 비교하여 최대 10개의 아미노산 잔기 변이 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 또는 5개)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 변이체는 유전자 다양성에 기인한, 자연적으로 발생된 변이체일 수 있다. 다른 실시양태에서, 변이체는 비-자연적으로 발생된 변형된 분자일 수 있다. 예를 들어, 돌연변이는 Fc 수용체의 글리코실화 패턴, 및 이로써, 상응하는 Fc 도메인에의 그의 결합 친화도를 변경시키기 위해 Fc 수용체의 세포외 리간드 결합 도메인 내로 도입될 수 있다.

[0074] 일부 예에서, Fc 수용체는 본원에 기술된 바와 같은, CD16A, CD16B, CD32A, CD32B, CD32C, CD64A, CD64B, CD64C, 또는 그의 변이체일 수 있다. Fc 수용체의 세포외 리간드 결합 도메인은 본원에 기술된 바와 같은 CD16A, CD16B, CD32A, CD32B, CD32C, CD64A, CD64B, CD64C의 세포외 리간드 결합 도메인의 아미노산 서열과 비교하여 최대 10개의 아미노산 잔기 변이 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 8개)를 포함할 수 있다. 하나 이상의 아미노산 변이를 포함하는 상기 Fc 도메인은 변이체로서 지칭될 수 있다. Fc 수용체의 세포외 리간드 결합 도메인의 아미노산 잔기의 돌연변이를 통해, 돌연변이를 포함하지 않는 Fc 수용체 도메인과 비교하였을 때, 항체, 항체의 이소형, 또는 그의 서브타입(들)에 결합하는 Fc 수용체 도메인에 대한 결합 친화도는 증가될 수 있다. 예를 들어, Fc-감마 수용체 CD16A의 잔기 158의 돌연변이를 통해 항체의 Fc 부위에의 Fc 수용체의 결합 친화도는 증가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 돌연변이는 Fc-감마 수용체 CD16A의 잔기 158에서의 페닐알라닌에서 발린으로의 치환이며, 이는 CD16A V158 변이체로 지칭된다. 인간 CD16A V158 변이체의 아미노산 서열은 하기에 제공되어 있으며, 여기서, V158 잔기는 굵은/자체로 강조표시되어 있다 (신호 웹티드는 이탤릭체로 표시):

```
MWQLLLPTALLLVSAGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQW
FHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKE
EDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGSKN
VSSETVNITITQGLAVSTISSLFFPPGYQVSFCLVMVLLFAVDTGLYFSVKTNIRSSTRDW
KDHKFKWRKDPQDK (SEQ ID NO: 75)
```

[0075] Fc 수용체의 세포외 리간드 결합 도메인 중에서의, 분자, 예컨대, 항체의 Fc 부위에의 결합 친화도를 증진 또는 감소시킬 수 있는 대안적 또는 추가의 돌연변이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 일부 실시양태에서, Fc 수용체는 CD16A, CD16A V158 변이체, CD16B, CD32A, CD32B, CD32C, CD64A, CD64B, 또는 CD64C이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 키메라 수용체 구축물의 세포외 리간드 결합 도메인은 CD16A 또는 CD16A V158 변이체의 세포외 리간드 결합 도메인이다.

#### B. 막횡단 도메인

[0076] 본원에 기술된 키메라 수용체의 막횡단 도메인은 관련 기술분야에 공지된 임의 형태의 것일 수 있다. 본원에서 사용되는 바, "막횡단 도메인"이란, 세포 막, 바람직하게, 진핵 세포 막에서 열역학적으로 안정적인 임의의 단백질 구조를 지칭한다. 본원에서 사용되는 키메라 수용체에서의 사용을 위해 상용성인 막횡단 도메인은 자연적으로 발생된 단백질로부터 수득될 수 있다. 대안적으로, 이는 합성 비-자연적으로 발생된 단백질 세그먼트, 예

컨대, 세포 막에서 열역학적으로 안정적인 소수성 단백질 세그먼트일 수 있다.

[0079] 막횡단 도메인은 막횡단 도메인의 3차원 구조에 기초하여 분류된다. 예를 들어, 막횡단 도메인은 하나의 알파나선, 1 초과의 알파 나선으로 이루어진 복합체, 베타-배럴, 또는 세포의 인지질 이중층에 걸쳐져 있을 수 있는 임의의 다른 안정적인 구조를 형성할 수 있다. 추가로, 막횡단 도메인은 또한 또는 대안적으로 막횡단 도메인이 막을 가로질러 횡단하는 통과 횟수, 및 단백질의 배향을 비롯한, 막횡단 도메인 토폴로지에 기초하여 분류될 수 있다. 예를 들어, 단일 통과 막 단백질은 세포 막을 1회 가로질러 횡단하고, 다회 통과 막 단백질은 세포 막을 적어도 2회 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7회 또는 그 초과) 가로질러 횡단한다.

[0080] 막 단백질은 세포의 내부 및 외부에 대해 상대적인 그의 말단 및 막-통과 세그먼트(들)의 토폴로지에 의존하여 I형, II형 또는 III형으로 정의될 수 있다. I형 막 단백질은 단일 막 관통 영역을 가지고, 단백질의 N-말단이 세포의 지질 이중층의 세포외 측에 존재하고, 단백질의 C-말단이 세포질 측에 존재하도록 배향되어 있다. II형 막 단백질 또한 단일 막 관통 영역을 가지지만, 단백질의 C-말단이 세포의 지질 이중층의 세포외 측에 존재하고, 단백질의 N-말단이 세포질 측에 존재하도록 배향되어 있다. III형 막 단백질은 다중 막 관통 세그먼트를 가지며, 이는 막횡단 세그먼트의 개수 및 N- 및 C-말단의 위치에 기초하여 추가로 세분될 수 있다.

[0081] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 키메라 수용체의 막횡단 도메인은 I형 단일 통과 막 단백질로부터 유래된 것이다. 단일 통과 막 단백질로는 CD8 $\alpha$ , CD8 $\beta$ , 4-1BB/CD137, CD28, CD34, CD4, Fc $\varepsilon$ RI $\gamma$ , CD16, OX40/CD134, CD3 $\zeta$ , CD3 $\varepsilon$ , CD3 $\gamma$ , CD3 $\delta$ , TCR $\alpha$ , TCR $\beta$ , TCR $\zeta$ , CD32, CD64, CD64, CD45, CD5, CD9, CD22, CD37, CD80, CD86, CD40, CD40L/CD154, VEGFR2, FAS, 및 FGFR2B를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 막횡단 도메인은 하기 CD8 $\alpha$ , CD8 $\beta$ , 4-1BB/CD137, CD28, CD34, CD4, Fc $\varepsilon$ RI $\gamma$ , CD16, OX40/CD134, CD3 $\zeta$ , CD3 $\varepsilon$ , CD3 $\gamma$ , CD3 $\delta$ , TCR $\alpha$ , CD32, CD64, VEGFR2, FAS, 및 FGFR2B로부터 선택되는 막 단백질로부터의 것이다. 일부 예에서, 막횡단 도메인은 CD8 $\alpha$ 의 것이다. 일부 예에서, 막횡단 도메인은 4-1BB/CD137의 것이다. 다른 예에서, 막횡단 도메인은 CD28 또는 CD34의 것이다. 추가의 다른 예에서, 막횡단 도메인은 인간 CD8 $\alpha$ 로부터 유래된 것이 아니다. 일부 실시양태에서, 키메라 수용체의 막횡단 도메인은 단일 통과 알파 나선이다.

[0082] 다회 통과 막 단백질로부터의 막횡단 도메인 또한 본원에 기술된 키메라 수용체에서 사용하기 위한 것으로 상용성일 수 있다. 다회 통과 막 단백질은 복합 (적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7개 또는 그 초과의) 알파 나선 또는 베티 시트 구조를 포함할 수 있다. 바람직하게, 다회 통과 막 단백질의 N-말단 및 C-말단은 지질 이중층의 반대측에 존재하고, 예컨대, 단백질의 N-말단은 지질 이중층의 세포질 측에 존재하고, 단백질의 C-말단은 세포외 측에 존재한다. 다회 통과 막 단백질로부터의 하나 또는 다회에 걸친 나선 통과가 본원에 기술된 키메라 수용체를 구축하는 데 사용될 수 있다.

[0083] 본원에 기술된 키메라 수용체에서 사용하기 위한 막횡단 도메인은 또한 합성, 비-자연적으로 발생된 단백질 세그먼트의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 막횡단 도메인은 합성, 비-자연적으로 발생된 알파 나선 또는 베티 시트이다. 일부 실시양태에서, 단백질 세그먼트는 적어도 대략 20개의 아미노산, 예컨대, 적어도 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30개, 또는 그 초과의 아미노산이다. 합성 막횡단 도메인의 예는 관련 기술분야에, 예를 들어, 미국 특허 번호 7,052,906 B1에 및 PCT 공개 번호 WO 2000/032776 A2에 공지되어 있으며, 상기 특허와 관련된 개시내용은 본원에서 참조로 포함된다.

[0084] 일부 실시양태에서, 막횡단 도메인의 아미노산 서열은 시스테인 잔기를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 막횡단 도메인의 아미노산 서열은 1개의 시스테인 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 막횡단 도메인의 아미노산 서열은 2개의 시스테인 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 막횡단 도메인의 아미노산 서열은 2개 초과의 (예컨대, 3, 4, 5개 또는 그 초과의) 시스테인 잔기를 포함한다.

[0085] 막횡단 도메인은 막횡단 영역, 및 막횡단 도메인의 C-말단 측에 위치하는 세포질 영역을 포함할 수 있다. 막횡단 도메인의 세포질 영역은 3개 이상의 아미노산을 포함할 수 있고, 일부 실시양태에서, 이는 지질 이중층에 막횡단 도메인을 배향시키는 데 도움을 줄 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시스테인 잔기는 막횡단 도메인의 막횡단 영역에 존재한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시스테인 잔기는 막횡단 도메인의 세포질 영역에 존재한다. 일부 실시양태에서, 막횡단 도메인의 세포질 영역은 양으로 하전된 아미노산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 막횡단 도메인의 세포질 영역은 아미노산 아르기닌, 세린, 및 리신을 포함한다.

[0086] 일부 실시양태에서, 막횡단 도메인의 막횡단 영역은 소수성 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 막횡단 영역은 주로 소수성 아미노산 잔기, 예컨대, 알라닌, 류신, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트립토판, 또는 빌린을 포함한다. 일부 실시양태에서, 막횡단 영역은 소수성이다. 일부 실시양태에서, 막횡단 영역은 폴

리-류신-알라닌 서열을 포함한다.

[0087] 단백질 또는 단백질 세그먼트의 소수친수성(hydropathy), 또는 소수성 또는 친수성 특징은 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어, 카이트(Kyte) 및 둘리틀(Doolittle) 소수친수성 분석에 의해 평가될 수 있다.

#### C. 공동 자극 신호전달 도메인

[0089] 다수의 면역 세포는 세포 증식, 분화 및 생존을 촉진시킬 뿐만 아니라, 세포의 이펙터 기능을 활성화시키기 위해서는, 항원-특이 신호 자극 이외에도, 공동 자극을 필요로 한다. 본원에 기술된 키메라 수용체는 적어도 하나의 공동 자극 신호전달 도메인을 포함한다. 본원에서 사용되는 바, "공동 자극 신호전달 도메인"이라는 용어는 면역 반응, 예컨대, 이펙터 기능을 유도하기 위해 세포 내에서 신호 전달을 매개하는 단백질 중 적어도 일부를 의미한다. 본원에 기술된 키메라 수용체의 공동 자극 신호전달 도메인은 공동 자극 단백질로부터의 세포질 신호전달 도메인일 수 있고, 이는 신호를 전달하고, 면역 세포, 예컨대, T 세포, NK 세포, 대식세포, 호중구, 또는 호산구에 의해 매개되는 반응을 조절한다.

[0090] 숙주 세포 (예컨대, 면역 세포)에서의 공동 자극 신호전달 도메인의 활성화는 세포가 시토카인의 생산 및 분비, 식세포 특성, 증식, 분화, 생존 및/또는 세포독성을 증가시키거나, 또는 그를 감소시키도록 유도할 수 있다. 임의의 공동 자극 분자의 공동 자극 신호전달 도메인은 본원에 기술된 키메라 수용체에서 사용하기 위한 것으로 상용성일 수 있다. 공동 자극 신호전달 도메인의 유형(들)은 예컨대, 키메라 수용체가 발현되는 면역 세포의 유형 (예컨대, T 세포, NK 세포, 대식세포, 호중구, 또는 호산구) 및 원하는 면역 이펙터 기능 (예컨대, ADCC 효과)과 같은 인자에 기초하여 선택된다. 키메라 수용체에서 사용하기 위한 공동 자극 신호전달 도메인의 예는 공동 자극 단백질의 세포질 신호전달 도메인일 수 있고, 이는 B7/CD28 패밀리의 구성원 (예컨대, B7-1/CD80, B7-2/CD86, B7-H1/PD-L1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H6, B7-H7, BTLA/CD272, CD28, CTLA-4, Gi24/VISTA/B7-H5, ICOS/CD278, PD-1, PD-L2/B7-DC, 및 PDCD6); TNF 슈퍼패밀리의 구성원 (예컨대, 4-1BB/TNFSF9/CD137, 4-1BB 리간드/TNFSF9, BAFF/BLyS/TNFSF13B, BAFF R/TNFRSF13C, CD27/TNFRSF7, CD27 리간드/TNFSF7, CD30/TNFRSF8, CD30 리간드/TNFSF8, CD40/TNFRSF5, CD40/TNFSF5, CD40 리간드/TNFSF5, DR3/TNFRSF25, GITR/TNFRSF18, GITR 리간드/TNFSF18, HVEM/TNFRSF14, LIGHT/TNFSF14, 램포톡신-알파/TNF-베타, OX40/TNFRSF4, OX40 리간드/TNFSF4, RELT/TNFRSF19L, TACI/TNFRSF13B, TL1A/TNFSF15, TNF-알파, 및 TNF RII/TNFRSF1B); SLAM 패밀리의 구성원 (예컨대, 2B4/CD244/SLAMF4, BLAME/SLAMF8, CD2, CD2F-10/SLAMF9, CD48/SLAMF2, CD58/LFA-3, CD84/SLAMF5, CD229/SLAMF3, CRACC/SLAMF7, NTB-A/SLAMF6, 및 SLAM/CD150); 및 임의의 다른 공동 자극 분자, 예컨대, CD2, CD7, CD53, CD82/Kai-1, CD90/Thy1, CD96, CD160, CD200, CD300a/LMIR1, HLA 클래스 I, HLA-DR, 이카로스 (Ikaros), 인테그린 알파 4/CD49d, 인테그린 알파 4 베타 1, 인테그린 알파 4 베타 7/LPAM-1, LAG-3, TCL1A, TCL1B, CRTAM, DAP12, 데كت인(Dectin)-1/CLEC7A, DPPIV/CD26, EphB6, TIM-1/KIM-1/HAVCR, TIM-4, TSLP, TSLP R, 럼프구 기능 연관 항원-1 (LFA-1), 및 NKG2C를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 공동 자극 신호전달 도메인은 4-1BB, CD28, OX40, ICOS, CD27, GITR, HVEM, TIM1, LFA1(CD11a) 또는 CD2, 또는 그의 임의의 변이체의 것이다. 다른 실시양태에서, 공동 자극 신호전달 도메인은 4-1BB로부터 유래된 것이다.

[0091] 본원에 기술된 공동 자극 신호전달 도메인 중 임의의 것의 변이체 또한 본 개시내용의 범주 내에 포함되며, 이로써, 공동 자극 신호전달 도메인은 면역 세포의 면역 반응을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 공동 자극 신호전달 도메인은 야생형 대응물과 비교하였을 때, 최대 10개의 아미노산 잔기 변이 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5 또는 8개)를 포함한다. 하나 이상의 아미노산 변이를 포함하는 상기 공동 자극 신호전달 도메인은 변이체로 지칭될 수 있다.

[0092] 공동 자극 신호전달 도메인의 아미노산 잔기의 돌연변이는 돌연변이를 포함하지 않는 공동 자극 신호전달 도메인과 비교하였을 때, 신호 전달을 증가시키고, 면역 반응의 자극을 증진시킬 수 있다. 공동 자극 신호전달 도메인의 아미노산 잔기의 돌연변이는 돌연변이를 포함하지 않는 공동 자극 신호전달 도메인과 비교하였을 때, 신호 전달을 감소시키고, 면역 반응의 자극을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 천연 CD28 아미노산 서열의 잔기 186 및 187의 돌연변이는 키메라 수용체의 공동 자극 도메인에 의한 공동 자극 활성, 및 면역 반응 유도를 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 돌연변이는 CD28<sub>LL→GG</sub> 변이체로 지칭되는, CD28 공동 자극 도메인의 각 186 번 및 187번 위치의 리신의 글리신 잔기로의 치환이다. 공동 자극 신호전달 도메인의 공동 자극 활성을 증진시키거나, 또는 감소시킬 수 있는, 상기 도메인에서 이루어질 수 있는 추가의 돌연변이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 일부 실시양태에서, 공동 자극 신호전달 도메인은 4-1BB, CD28, OX40, 또는 CD28<sub>LL→GG</sub> 변이체의 것이다. 일부 실시양태에서, 공동 자극 신호전달 도메인은 4-1BB의 것이 아니다.

[0093]

일부 실시양태에서, 키메라 수용체는 1개 초과의 공동 자극 신호전달 도메인 (예컨대, 2, 3개 또는 그 초과)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 키메라 수용체는 같은 공동 자극 신호전달 도메인을 2개 이상, 예를 들어, CD28의 공동 자극 신호전달 도메인을 2 카페 포함한다. 일부 실시양태에서, 키메라 수용체는 다른 공동 자극 단백질로부터의 2개 이상의 공동 자극 신호전달 도메인, 예컨대, 임의의 2개 이상의 본원에 기술된 공동 자극 단백질을 포함한다. 공동 자극 신호전달 도메인의 유형(들)을 선택하는 것은 인자, 예컨대, 키메라 수용체와 함께 사용하고자 하는 숙주 세포의 유형 (예컨대, 면역 세포, 예컨대, T 세포, NK 세포, 대식세포, 호중구, 또는 호산구) 및 원하는 면역 이팩터 기능에 기초할 수 있다. 일부 실시양태에서, 키메라 수용체는 2 개의 공동 자극 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 2개의 공동 자극 신호전달 도메인은 CD28 및 4-1BB이다. 일부 실시양태에서, 2개의 공동 자극 신호전달 도메인은 CD28<sub>LL→GG</sub> 변이체 및 4-1BB이다.

[0094]

#### D. 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프 (ITAM)를 포함하는 세포질 신호전달 도메인

[0095]

본원에 기술된 키메라 수용체를 구축하는 데 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프 (ITAM)를 포함하는 임의의 세포질 신호전달 도메인이 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는 바, "ITAM"은 일반적으로 많은 면역 세포에서 발현되는 신호전달 분자의 테일 부위에 존재하는 보존형 단백질 모티프이다. 모티프는 6-8개의 아미노산에 의해 이격되어 있는 2개의 아미노산 서열 YxxL/I 반복부를 포함할 수 있으며 (여기서, 각 x는 독립적으로 임의의 아미노산이다), 이로써, 보존형 모티프 YxxL/I<sub>x(6-8)</sub>YxxL/I를 생성한다. 신호전달 분자 내의 ITAM은 세포 내에서의 신호 전달에 중요하며, 이는 적어도 부분적으로는, 신호전달 분자의 활성화 이후, ITAM 중 티로신 잔기의 인산화에 의해 매개된다. ITAM은 또한 신호전달 경로에 관여하는 다른 단백질에 대한 도킹 부위로서 작용할 수 있다. 일부 예에서, ITAM을 포함하는 세포질 신호전달 도메인은 CD3 $\zeta$  또는 Fc $\epsilon$ R1 $\gamma$ 의 것이다. 다른 예에서, ITAM 함유 세포질 신호전달 도메인은 인간 CD3 $\zeta$ 로부터 유래된 것이다. 추가의 다른 예에서, 같은 키메라 수용체 구축물의 세포외 리간드 결합 도메인이 CD16A로부터 유래된 것일 때, ITAM 함유 세포질 신호전달 도메인은 Fc 수용체로부터 유래된 것이 아니다.

[0096]

한 구체적인 실시양태에서, 상가 또는 시너지 효과를 위해 수개의 신호전달 도메인이 함께 융합될 수 있다. 유용한 추가의 신호전달 도메인의 비제한적인 예로는 TCR 제타 쇄, CD28, OX40/CD134, 4-1BB/CD137, Fc $\epsilon$ RIy, ICOS/CD278, ILRB/CD122, IL-2RG/CD132, 및 CD40 중 하나 이상의 것의 일부 또는 그들 모두를 포함한다.

[0097]

#### E. 헌지 도메인

[0098]

일부 실시양태에서, 본원에 기술된 키메라 수용체는 세포외 리간드 결합 도메인과 막횡단 도메인 사이에 위치하는 헌지 도메인을 추가로 포함한다. 헌지 도메인은 일반적으로 단백질의 두 도메인 사이에서 발견되며, 단백질의 가요성 및 도메인 중 하나 또는 그 둘 모두의 서로에 대해 상대적인 운동을 허용할 수 있는 아미노산 세그먼트이다. 키메라 수용체의 막횡단 도메인에 대해 상대적인 Fc 수용체의 세포외 리간드 결합 도메인의 상기와 같은 가용성 및 운동을 제공하는 임의의 아미노산 서열이 사용될 수 있다.

[0099]

헌지 도메인은 약 10-100개의 아미노산, 예컨대, 15-75개의 아미노산, 20-50개의 아미노산, 또는 30-60개의 아미노산을 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 헌지 도메인의 길이는 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 또는 75개의 아미노산 길이일 수 있다.

[0100]

일부 실시양태에서, 헌지 도메인은 자연적으로 발생된 단백질의 헌지 도메인이다. 헌지 도메인을 포함하는 것으로 관련 기술분야에 공지된 임의의 단백질의 헌지 도메인은 본원에 기술된 키메라 수용체에서의 사용에 상용성을 띤다. 일부 실시양태에서, 헌지 도메인은 자연적으로 발생된 단백질의 헌지 도메인의 적어도 일부분이며, 키메라 수용체에 가요성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 헌지 도메인은 CD8 $\alpha$ 의 것이다. 일부 실시양태에서, 헌지 도메인은 CD8 $\alpha$ 의 헌지 도메인의 부위, 예컨대, CD8 $\alpha$ 의 헌지 도메인의 적어도 15개 (예컨대, 20, 25, 30, 35, 또는 40개)의 연속적인 아미노산을 함유하는 단편이다.

[0101]

항체, 예컨대, IgG, IgA, IgM, IgE, 또는 IgD 항체의 헌지 도메인 또한 본원에 기술된 키메라 수용체에서의 사용에 상용성을 띤다. 일부 실시양태에서, 헌지 도메인은 항체의 불변 도메인 CH1 및 CH2를 연결하는 헌지 도메인이다. 일부 실시양태에서, 헌지 도메인은 항체의 것이고, 항체의 헌지 도메인 및 항체의 하나 이상의 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 헌지 도메인은 항체의 헌지 도메인 및 항체의 CH3 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 헌지 도메인은 항체의 헌지 도메인 및 항체의 CH2 및 CH3 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 IgG, IgA, IgM, IgE, 또는 IgD 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 IgG 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 항체이다. 일부 실시양태에서, 헌지

영역은 IgG1 항체의 헌지 영역 및 CH2 및 CH3 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 헌지 영역은 IgG1 항체의 헌지 영역 및 CH3 불변 영역을 포함한다.

[0102] 비-자연적으로 발생된 웨티드 또한 본원에 기술된 키메라 수용체를 위한 헌지 도메인으로서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, Fc 수용체의 세포외 리간드 결합 도메인의 C-말단과 막횡단 도메인의 N-말단 사이의 헌지 도메인은 웨티드 링커, 예컨대,  $(\text{Gly}_x\text{Ser})_n$  링커 (여기서, x 및 n은 독립적으로 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12을 비롯한, 3 내지 12인 정수, 또는 그 초과인 값일 수 있다)이다. 일부 실시양태에서, 헌지 도메인은  $(\text{Gly}_x\text{Ser})_n$  (서열식별번호: 76) (여기서, n은 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, 60을 비롯한, 3 내지 60인 정수, 또는 그 초과인 값일 수 있다)이다. 일부 실시양태에서, 헌지 도메인은  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_3$  (서열식별번호: 77)이다. 일부 실시양태에서, 헌지 도메인은  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_6$  (서열식별번호: 78)이다. 일부 실시양태에서, 헌지 도메인은  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_9$  (서열식별번호: 79)이다. 일부 실시양태에서, 헌지 도메인은  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_{12}$  (서열식별번호: 80)이다. 일부 실시양태에서, 헌지 도메인은  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_{15}$  (서열식별번호: 81)이다. 일부 실시양태에서, 헌지 도메인은  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_{30}$  (서열식별번호: 82)이다. 일부 실시양태에서, 헌지 도메인은  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_{45}$  (서열식별번호: 83)이다. 일부 실시양태에서, 헌지 도메인은  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_{60}$  (서열식별번호: 84)이다.

[0103] 다른 실시양태에서, 헌지 도메인은 다양한 길이의 친수성 잔기 (예컨대, 10-80개의 아미노산 잔기)로 이루어진 비구조적 폴리웨티드인, 연장된 재조합 폴리웨티드 (XTEN)이다. XTEN 웨티드의 아미노산 서열은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게는 명백할 것이며, 이는 예를 들어, 미국 특허 번호 8,673,860 (상기 특허는 본원에서 참조로 포함된다)에서 살펴볼 수 있다. 일부 실시양태에서, 헌지 도메인은 XTEN 웨티드이고, 60개의 아미노산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 헌지 도메인은 XTEN 웨티드이고, 30개의 아미노산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 헌지 도메인은 XTEN 웨티드이고, 45개의 아미노산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 헌지 도메인은 XTEN 웨티드이고, 15개의 아미노산을 포함한다.

#### F. 신호 웨티드

[0104] 일부 실시양태에서, 키메라 수용체는 또한 폴리웨티드의 N-말단에 신호 웨티드 (이는 또한 신호 서열로도 공지됨)를 포함한다. 일반적으로, 신호 서열은 폴리웨티드를 세포 중의 원하는 부위로 표적화하는 웨티드 서열이다. 일부 실시양태에서, 신호 서열은 키메라 수용체를 세포의 분비 경로로 표적화하고, 키메라 수용체가 지질 이중층에 통합 및 고정될 수 있게 할 것이다. 본원에 기술된 키메라 수용체에서의 사용에 상용성을 띠는, 자연적으로 발생된 단백질의 신호 서열, 또는 합성, 비-자연적으로 발생된 신호 서열을 비롯한, 신호 서열은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 일부 실시양태에서, 신호 서열은 CD8 $\alpha$ 로부터의 것이다. 일부 실시양태에서, 신호 서열은 CD28로부터의 것이다. 다른 실시양태에서, 신호 서열은 뮤린 카파 쇄로부터의 것이다. 추가의 다른 실시양태에서, 신호 서열은 CD16으로부터의 것이다.

#### G. 키메라 수용체의 예

[0105] 하기 표 3-5는 본원에 기술된 키메라 수용체의 예를 제공한다. 이러한 예시적인 구축물은 N-말단에서부터 C-말단으로 순서대로 신호 서열, Fc 결합제 (예컨대, Fc 수용체의 세포외 도메인), 헌지 도메인, 및 막횡단을 가지며, 공동 자극 도메인 및 세포질 신호전달 도메인의 위치는 바뀔 수 있다.

[0106] <표 3>

[0109]

예시적인 키메라 수용체

예시적인 AA 서열 (SEQ ID NO)	신호 서열	Fc 수용체의 세포외 도메인	한지 도메인	막횡단 도메인	공동 자극 도메인	세포질 신호전달 도메인
2	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
3	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	CD28	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
4	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	CD34	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
5	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	디자인된 소수성 TM 도메인	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
6	CD8 $\alpha$	CD32A	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
7	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	CD28	CD3 $\zeta$
8	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	OX40 (CD134)	CD3 $\zeta$
9	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	CD28 + 4-1BB	CD3 $\zeta$
10	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	없음	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
11	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	XTEN	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$

[0110]

&lt;표 4&gt;

[0112]

예시적인 키메라 수용체

예시적인 AA 서열 (SEQ ID NO)	신호 서열	Fc 수용체의 세포외 도메인	한지 도메인	막횡단 도메인	공동 자극 도메인	세포질 신호전달 도메인
12	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	CD28 LL → GG 돌연변이체	CD3 $\zeta$
13	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	CD28 LL → GG 돌연변이체 + 4-1BB	CD3 $\zeta$
14	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	CD4	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
15	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	CD4	CD28 LL → GG 돌연변이체 + 4-1BB	CD3 $\zeta$
16	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	Fc $\epsilon$ RI $\gamma$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
17	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	디자인된 소수성 TM 도메인, 예측 이량체화	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$

[0113]

&lt;표 5&gt;

[0115]

예시적인 키메라 수용체

예시적인 AA 서열 (SEQ ID NO)	신호 서열	Fc 수용체의 세포외 도메인	현지 도메인	막횡단 도메인	공동 자극 도메인	신호전달 도메인
18	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\beta$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
19	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	C16 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
20	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	OX40 (CD134)	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
21	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	CD3 $\zeta$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
22	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	CD3 $\epsilon$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
23	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	CD3 $\gamma$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
24	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	CD3 $\delta$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
25	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	TCR- $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
26	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	CD32	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
27	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	CD64	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
28	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	VEGFR2	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
29	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	FAS	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
30	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	FGFR2B	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
32	CD8 $\alpha$	CD64A	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
33	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	IgG1 (현지-CH2-CH3)	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
34	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	IgG1 (현지-CH3)	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
35	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	IgG1 (현지)	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
36	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8-알파 단편 1(30 개의 아미노산)	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
37	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8-알파 단편 2(15 개의 아미노산)	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
38	CD8 $\alpha$	CD16A-	(Gly4Ser)x3	CD8 $\alpha$	4-1BB	CD3 $\zeta$

[0116]

		V158	(60 개의 아미노산)		(CD137)	
39	CD8α	CD16A-V158	(Gly4Ser)x6 (45 개의 아미노산)	CD8α	4-1BB (CD137)	CD3ζ
40	CD8α	CD16A-V158	(Gly4Ser)x9 (30 개의 아미노산)	CD8α	4-1BB (CD137)	CD3ζ
41	CD8α	CD16A-V158	(Gly4Ser)x12 (15 개의 아미노산)	CD8α	4-1BB (CD137)	CD3ζ
42	CD8α	CD16A-V158	XTEN (60 개의 아미노산)	CD8α	4-1BB (CD137)	CD3ζ
43	CD8α	CD16A-V158	XTEN (30 개의 아미노산)	CD8α	4-1BB (CD137)	CD3ζ
44	CD8α	CD16A-V158	XTEN (15 개의 아미노산)	CD8α	4-1BB (CD137)	CD3ζ
45	CD28	CD16A-V158	CD8α	CD8α	4-1BB (CD137)	CD3ζ
46	뮤린 카파 체	CD16A-V158	CD8α	CD8α	4-1BB (CD137)	CD3ζ
47	CD16	CD16A-V158	CD8α	CD8α	4-1BB (CD137)	CD3ζ
48	CD8α	CD16A-V158	CD8α	CD8α	ICOS	CD3ζ
49	CD8α	CD16A-V158	CD8α	CD8α	CD27	CD3ζ
50	CD8α	CD16A-V158	CD8α	CD8α	GITR	CD3ζ
51	CD8α	CD16A-V158	CD8α	CD8α	HVEM	CD3ζ
52	CD8α	CD16A-V158	CD8α	CD8α	TIM1	CD3ζ
53	CD8α	CD16A-V158	CD8α	CD8α	LFA1 (CD11a)	CD3ζ
54	CD8α	CD16A-V158	CD8α	CD8α	CD2	CD3ζ
55	CD8α	CD16A-V158	CD8α	FcεR1γ	4-1BB (CD137)	FcεR1γ
56	CD8α	CD16A-V158	CD8α	CD8α	4-1BB (CD137)	FcεR1γ

[0117]

[0118] 예시적인 키메라 수용체의 아미노산 서열을 하기에 제공한다 (신호 서열은 이탈릭체로 표시).

SEQ ID NO: 2:

MALPV TALLPL ALLLHAARP GMR TEDLP KAVVF LEPQW YRVLE KDSVT LKCQGAY SPED  
NSTQWF HNE SLISS QASSY FIDA ATV DD SG EYRC QT NLST LSDPV QLEV HIGW LLLQ A PR  
WVFKEE DPIHL RCH SWKNT ALHK VTYLQ NGKGR KYF HHNS DFYI PKATLKD SG SYFC RGL

[0119]

VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSIONFFPPGYQTTPAPRPPPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
 RPAAGGAVHTRGLDFACDIISFFALTSTALLFLFFLTLLRFSSVVKRGKRGKLLYIFK  
 QPFMRPVQTQEEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNENLGRRE  
 EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY  
 QGLSTATKDTYDALHMQALPPR

## SEQ ID NO: 3:

MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYS PED  
 NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSIONFFPPGYQTTPAPRPPPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
 RPAAGGAVHTRGLDFACDFWLVVVGGVLACYSLLVTVAIFIIFWVRSKKRGKLLYIFK  
 QPFMRPVQTQEEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNENLGRRE  
 EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY  
 QGLSTATKDTYDALHMQALPPR

## SEQ ID NO: 4:

MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYS PED  
 NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSIONFFPPGYQTTPAPRPPPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
 RPAAGGAVHTRGLDFACDLIALVTSGALLAVLGITGYFLMNKRGRKKLLYIFKQPFMRP  
 VQTQEEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNENLGRREYDVL  
 KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA  
 TKDTYDALHMQALPPR

## SEQ ID NO: 5:

MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYS PED  
 NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSIONFFPPGYQTTPAPRPPPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
 RPAAGGAVHTRGLDFACDLIAALLALLAALLLARSKKRGKLLYIFKQPFMRP  
 VQTQEEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNENLGRREYDVL  
 KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA  
 TKDTYDALHMQALPPR

## SEQ ID NO: 6:

MALPVTALLPLALLLHAARPQAAAPPKAVLKLEPPWINVLQEDSVTLTCQGARSPE SDS  
 IQWFHNGNLIPTHTQPSYRFKANNNDSGEYTCQTGQTSLSDPVHVTLSEWLVLQTPHLE  
 FQEGETIMLRCHSWKDKPLVKVTFQNGKSQFSHLDPTFSIPQANHSHSGDYHCTGNIG  
 YTLFSSKPVTITVQVPSMGSSPMGTTTAPRPPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV  
 HTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITYCKRGKLLYIFKQPFMRPVQTQEEED  
 GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNENLGRREYDVLKRRGRDPE  
 MGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL  
 HMQALPPR

SEQ ID NO: 7:

*MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSETVNITITQGLAVSTISSLFFPPGYQTTTPAPRPTPAFTIASQPLSLRPEAC  
RPAAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCVLLSLVITLYCRSKRSRLLHSDYMNMTPR  
RPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSSRSDADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDK  
RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLYQGLSTAT  
KDTYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 8:

*MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSETVNITITQGLAVSTISSLFFPPGYQTTTPAPRPTPAFTIASQPLSLRPEAC  
RPAAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCVLLSLVITLYCALYLLRRDQRLPPDAHKP  
PGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKIRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLD  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLYQGLSTA  
TKDTYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 9:

*MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSETVNITITQGLAVSTISSLFFPPGYQTTTPAPRPTPAFTIASQPLSLRPEAC  
RPAAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCVLLSLVITLYCRSKRSRLLHSDYMNMTPR  
RPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSKRGRKKLYIFKQPFMRPVQTQEEEDGCSCRFPEEEE  
GGCELRVKFSSRSDADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ  
EGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 10:

*MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSETVNITITQGLAVSTISSLFFPPGYQIYIWAPLAGTCVLLSLVITLYCKRG  
RKKLLYIFKQPFMRPVQTQEEEDGCSCRFPEEEEggcelrvkfssrSDADAPAYQQGQNQLY  
NELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGER  
RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 11:

*MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSETVNITITQGLAVSTISSLFFPPGYQGGSPAGSPTSTEETSESATPESGPGT  
STEPSEGSAPGSPAGSPTIYIWAPLAGTCVLLSLVITLYCKRGRKKLYIFKQPFMRP  
VQTTQEEEDGCSCRFPEEEEggcelrvkfssrSDADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLD*

[0121]

KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLYQGLSTA  
TKDTYDALHMQALPPR

SEQ ID NO: 12:

*MALPV TALLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKA VV FLEPQWYRV LEKDSV TLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
RPAAGGA VTRGLDFACDIYI WAPLAGTCGVLLSLVITLYCRSKRSRGGHSDYMNMTPR  
RPGPTRKHYQPYAPP RDFAA YRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLK  
RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLYQGLSTAT  
KDTYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 13:

*MALPV TALLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKA VV FLEPQWYRV LEKDSV TLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
RPAAGGA VTRGLDFACDIYI WAPLAGTCGVLLSLVITLYCRSKRSRGGHSDYMNMTPR  
RPGPTRKHYQPYAPP RDFAA YRSRVKRSRKKLLYIFKQPFM RPVQTTQEE DGCS CRFPEEEE  
GCCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ  
EGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 14:

*MALPV TALLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKA VV FLEPQWYRV LEKDSV TLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
RPAAGGA VTRGLDFACDMALIVLGGVAGLLLFIGLGIFFCVRKGRKLLYIFKQPFMR  
PVTTQEE DGCS CRFPEEEE EGCG CEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVL  
DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLYQGLST  
ATKDTYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 15:

*MALPV TALLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKA VV FLEPQWYRV LEKDSV TLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSETVNITITQGLAVSTISSFFPPGYQTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
RPAAGGA VTRGLDFACDMALIVLGGVAGLLLFIGLGIFFCVRKRSRGGHSDYMNMTP  
RRPGPTRKHYQPYAPP RDFAA YRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVL  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLYQGLSTA  
TKDTYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 16:

*MALPV TALLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKA VV FLEPQWYRV LEKDSV TLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL*

VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSIONFFPPGYQTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
 RPAAGGAHTRGLDFACDLCYILDAILFLYGIVLTLKYCRLKKRGRKKLLYIFKQPFMRP  
 VQTTQEEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNENLGRREEYDVL  
 KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTA  
 TKDTYDALHMQALPPR

**SEQ ID NO: 17:**

*MALPVTA*LLPLA<sub>1</sub>LLHAARP<sub>2</sub>GMRTEDLPKA<sub>3</sub>V<sub>4</sub>FLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
 NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV<sub>5</sub>T<sub>6</sub>LQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSIONFFPPGYQTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
 RPAAGGAHTRGLDFACD<sub>1</sub>LLILLGVLAGV<sub>2</sub>LAALLARSKKRGRKKLLYIFKQPFMRP  
 VQTTQEEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNENLGRREEYDVL  
 KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTA  
 TKDTYDALHMQALPPR

**SEQ ID NO: 18:**

*MALPVTA*LLPLA<sub>1</sub>LLHAARP<sub>2</sub>GMRTEDLPKA<sub>3</sub>V<sub>4</sub>FLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
 NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV<sub>5</sub>T<sub>6</sub>LQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSIONFFPPGYQTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
 RPAAGGAHTRGLDFACD<sub>1</sub>ITLG<sub>2</sub>LLVAGV<sub>3</sub>L<sub>4</sub>LVLSGV<sub>5</sub>A<sub>6</sub>HLCRGRKKLLYIFKQPFMRP  
 VQTTQEEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNENLGRREEYDVL  
 KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTA  
 TKDTYDALHMQALPPR

**SEQ ID NO: 19:**

*MALPVTA*LLPLA<sub>1</sub>LLHAARP<sub>2</sub>GMRTEDLPKA<sub>3</sub>V<sub>4</sub>FLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
 NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV<sub>5</sub>T<sub>6</sub>LQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSIONFFPPGYQTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
 RPAAGGAHTRGLDFACDV<sub>1</sub>S<sub>2</sub>FCLVMV<sub>3</sub>LLFA<sub>4</sub>VDT<sub>5</sub>GLYFSV<sub>6</sub>KTNKRGRKKLLYIFKQPFMRP  
 VQTTQEEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNENLGRREEYDVL  
 KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTA  
 TKDTYDALHMQALPPR

**SEQ ID NO: 20:**

*MALPVTA*LLPLA<sub>1</sub>LLHAARP<sub>2</sub>GMRTEDLPKA<sub>3</sub>V<sub>4</sub>FLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
 NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKV<sub>5</sub>T<sub>6</sub>LQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSIONFFPPGYQTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
 RPAAGGAHTRGLDFACDV<sub>1</sub>A<sub>2</sub>I<sub>3</sub>L<sub>4</sub>GL<sub>5</sub>VL<sub>6</sub>LG<sub>7</sub>PLA<sub>8</sub>ILL<sub>9</sub>L<sub>10</sub>YK<sub>11</sub>RGRKKLLYIFKQPFMRP  
 VQTTQEEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNENLGRREEYDVL  
 KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTA  
 TKDTYDALHMQALPPR

[0123]

SEQ ID NO: 21:

MALPV TALLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKAVV FLEPQWYRVLEKDSV TLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNE SLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSETVNITITQGLAVSTI SFFPPGYQTTTPAPRPTPAPTIA S QPLSLRPEAC  
RPAAGGA VHTRGLDFACDLCYLLD GILFIYGVILTAFLRVKKRGRKLLYIFKQPFMRP  
VQTTQEE DGCS CRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVL  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLYQGLSTA  
TKDTYDALHMQALPPR

SEQ ID NO: 22:

MALPV TALLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKAVV FLEPQWYRVLEKDSV TLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNE SLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSETVNITITQGLAVSTI SFFPPGYQTTTPAPRPTPAPTIA S QPLSLRPEAC  
RPAAGGA VHTRGLDFACDVM SVATIVIDICITG LLLL VYYWSKNRGRKLLYIFKQ  
PFMRPVQTTQEE DGCS CRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE  
YDVL D KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLYQ  
GLSTATKDTYDALHMQALPPR

SEQ ID NO: 23:

MALPV TALLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKAVV FLEPQWYRVLEKDSV TLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNE SLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSETVNITITQGLAVSTI SFFPPGYQTTTPAPRPTPAPTIA S QPLSLRPEAC  
RPAAGGA VHTRGLDFACDGF LFAEIVSIFVLA GVYFIAGQDKRGRKLLYIFKQPFMRP  
VQTTQEE DGCS CRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVL  
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLYQGLSTA  
TKDTYDALHMQALPPR

SEQ ID NO: 24:

MALPV TALLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKAVV FLEPQWYRVLEKDSV TLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNE SLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSETVNITITQGLAVSTI SFFPPGYQTTTPAPRPTPAPTIA S QPLSLRPEAC  
RPAAGGA VHTRGLDFACDG IIVTDVIATLLALGVFCFAGHETK RGRKLLYIFKQPFMR  
PVQTTQEE DGCS CRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVL  
DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLYQGLST  
ATKDTYDALHMQALPPR

SEQ ID NO: 25:

MALPV TALLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKAVV FLEPQWYRVLEKDSV TLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNE SLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL

[0124]

VGSKNVSSETVNINITQGLAVSTIISFFPPGYQTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
 RPAAGGAHTRGLDFACDVIGFRILLKVAGFNLMLMTLRLWKRGRKLLYIFKQPFMRPV  
 QTTQEEEDGCSRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLRREEYDVLTK  
 RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTAT  
 KDTYDALHMQALPPR

SEQ ID NO: 26:

*MALPV TALLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKA VV FLEPQW YRVLEKDSV TLKCQG AYSP ED  
 NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 VGSKNVSSETVNINITQGLAVSTIISFFPPGYQTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
 RPAAGGAHTRGLDFACDIIVAVVIATAVAAIAVAVVALIYCRKKRGRKLLYIFKQPFM  
 RPVQTTQEEEDGCSRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLRREEYDV  
 LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLS  
 TAKDTYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 27:

*MALPV TALLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKA VV FLEPQW YRVLEKDSV TLKCQG AYSP ED  
 NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 VGSKNVSSETVNINITQGLAVSTIISFFPPGYQTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
 RPAAGGAHTRGLDFACDVLFLAVGIMFLVNTLVWTIRKEKRGKLLYIFKQPFM  
 VQTTQEEEDGCSRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLRREEYDVL  
 KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTA  
 TKDTYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 28:

*MALPV TALLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKA VV FLEPQW YRVLEKDSV TLKCQG AYSP ED  
 NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 VGSKNVSSETVNINITQGLAVSTIISFFPPGYQTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
 RPAAGGAHTRGLDFACDIIILVGAVIAMFFWLLVIIILRTKRGKLLYIFKQPFM  
 VQTTQEEEDGCSRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLRREEYDVL  
 KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTA  
 TKDTYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 29:

*MALPV TALLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKA VV FLEPQW YRVLEKDSV TLKCQG AYSP ED  
 NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 VGSKNVSSETVNINITQGLAVSTIISFFPPGYQTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
 RPAAGGAHTRGLDFACDLGWLCLLLPIPLIVWVKRGRKLLYIFKQPFM  
 RVQTTQEEEDGCSRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLRREEYDVL  
 KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTA  
 YDALHMQALPPR*

[0125]

SEQ ID NO: 30:

MALPV TALLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKAVV FLEPQWYRVLEKDSV TLKCQGAYSPED  
 NSTQWFHNE S LISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTI SSFFPPGYQTTTAPPRPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
 RPAAGGA VHTRGLDFACDIAIYCIGVFLIACMVVTVILCRMKKRGRKKLLYIFKQP FMRP  
 VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL D  
 KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA  
 TKDTYDALHM QALPPR

SEQ ID NO: 31:

MALPV TALLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKAVV FLEPQWYRVLEKDSV TLKCQGAYSPED  
 NSTQWFHNE S LISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 FGSKNVSSETVNITITQGLAVSTI SSFFPPGYQTTTAPPRPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
 RPAAGGA VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQP FMRP  
 VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL D  
 KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA  
 TKDTYDALHM QALPPR

SEQ ID NO: 32:

MALPV TALLPL ALLLHAARPQVDTTKAVITLQPPWV SVFQEETVTLHCEVLHLPGS SST  
 QWFLNGTATQTSTPSYRITSASVNDSGEYRCQRGLSGRSDPIQLEIH RGWLLLQVSSRVF  
 TEGEPLALRCHAWKDKLVNVLYYRNGKAFKFFHWN SNLTILKTNISHNGTYHCSGMGKH  
 RYTSAGISVTVKELFPAPV LNASVTSPLEGNLVTLSCETKLLQRPGLQLYFSFYMGSK  
 TL RGRNTSSEYQILTARREDSGLYWCEAATEDGNVLKRSPELELQV LQLQLP TVWFHI Y  
 IWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQP FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEG  
 GCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL D KRRGRDPEMGGKPRRKNPQE  
 GLYNE LQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR

SEQ ID NO: 33:

MALPV TALLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKAVV FLEPQWYRVLEKDSV TLKCQGAYSPED  
 NSTQWFHNE S LISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTI SSFFPPGYQEPKSCDKTH CPCPAPELLGGPSVFL  
 FPPPKPKDTLMISRTP EVCVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN A KTPREEQYN STYRV  
 VS VTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT K NQ  
 VSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGPENNYKTPPVLDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV  
 FSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIF  
 KQP FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRR  
 EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL  
 YQGLSTATKDTYDALHM QALPPR

[0126]

SEQ ID NO: 34:

*MALPV TALLLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKAVV FLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSETVNITITQGLAVSTI SFFPPGYQEPKSCDKTHTCPGPREPQVYTLPPSR  
DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWE SNGQ PENNYKTTPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKS  
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGR  
KKLLYIFKQPFM RPVQTTQEE DGCSCRFP EEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQQNQLYN  
ELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RR  
GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 35:

*MALPV TALLLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKAVV FLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSETVNITITQGLAVSTI SFFPPGYQEPKSCDKTHTCPIYIWAPLAGTCVLL  
LSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFM RPVQTTQEE DGCSCRFP EEEEGGCEL RVKFSRSAD  
APAYQQQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE  
AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 36:

*MALPV TALLLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKAVV FLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSETVNITITQGLAVSTI SFFPPGYQTTPAPRPPTPAPIASQPLSLRPEAF  
ACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFM RPVQTTQEE DGCSCRFP  
EEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRR  
KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPP  
R*

SEQ ID NO: 37:

*MALPV TALLLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKAVV FLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSETVNITITQGLAVSTI SFFPPGYQTTPAPRPPTPACDIYIWAPLAGTCG  
VLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFM RPVQTTQEE DGCSCRFP EEEEGGCEL RVKFSR  
SADAPAYQQQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK  
MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 38:

*MALPV TALLLPL ALLLHAARPGMR TEDLPKAVV FLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSETVNITITQGLAVSTI SFFPPGYQGGGGGGGGGGSIYIWAPLAGTCG*

[0127]

VLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEggCELKVFSR  
 SADAPAYQQQNQLYNELNLGRREYDVLDRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK  
 MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SEQ ID NO: 39:

*MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAFFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYS PED  
 NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTIISFFPPGYQGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG  
 GGSIIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFP  
 EEEEGGCELRVKF SRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREYDVLDRGRDP EMGGKPRR  
 KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPP  
 R*

SEQ ID NO: 40:

*MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAFFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYS PED  
 NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTIISFFPPGYQGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG  
 GGGGGGGSGGGSGGGSIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRP  
 VQTTQEEDGCSRFP EEEEGGCELRVKF SRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREYDVL  
 DRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA  
 TKDTYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 41:

*MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAFFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYS PED  
 NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTIISFFPPGYQGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG  
 GGGGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRKG  
 RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFP EEEEGGCELRVKF SRSADAPAYQQQNQLY  
 NELNLGRREYDVLDRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER  
 RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 42:

*MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAFFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYS PED  
 NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTIISFFPPGYQGGSPAGSPTSTEETSESATPESGPGT  
 STEPSEGSAPGSPAGSPTSTEETSTEPSEGSAIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRKG  
 RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFP EEEEGGCELRVKF SRSADAPAYQQQNQLY  
 NELNLGRREYDVLDRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER  
 RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 43:

*MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDEPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSETVNITITQGLAVSTIISFFPPGYQGGSPAGSPTSTEETSESATPESGP  
STEIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMMPVQTTQEEEDGCSCRFP  
EEESEGCGCELRVKF SR SADAPAYQQGQNQLYNELNLRREYDVLDKRRGRDPEMGGKPR  
KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPP  
R*

SEQ ID NO: 44:

*MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDEPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSETVNITITQGLAVSTIISFFPPGYQGGSPAGSPTSTEETIYIWAPLAGTC  
VLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMMPVQTTQEEEDGCSCRFPPEEESEGCGCEL  
RVKF SR SADAPAYQQGQNQLYNELNLRREYDVLDKRRGRDPEMGGKPR  
KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPP  
R*

SEQ ID NO: 45:

*MLRLLLALNLPSIQVTGGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNST  
QWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVF  
KEEDEPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGS  
KNVSETVNITITQGLAVSTIISFFPPGYQTTTPAPRPPPTPA  
TIAQSPLSLRPEACRPA  
AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMMP  
VQTTQEEEDGCSCRFPPEEESEGCGCEL  
RVKF SR SADAPAYQQGQNQLYNELNLRREYDVLD  
GRDPEMGGKPR  
RNPKQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD  
TYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 46:

*METDTLLLWVLLWVPGSTGDGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDEPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSETVNITITQGLAVSTIISFFPPGYQTTTPAPRPPPTPA  
TIAQSPLSLRPEAC  
RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMMP  
VQTTQEEEDGCSCRFPPEEESEGCGCEL  
RVKF SR SADAPAYQQGQNQLYNELNLRREYDVLD  
KRRGRDPEMGGKPR  
RNPKQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA  
TKDTYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 47:

*MWQLLLPTALLLVSA  
GMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEDNSTQW  
FHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPRWVF  
EDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLVGS  
KNVSETVNITITQGLAVSTIISFFPPGYQTTTPAPRPPPTPA  
TIAQSPLSLRPEACRPAAG*

[0129]

GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQ  
 EEDGCSCRFPEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREYDVLDRGR  
 DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLYQGLSTATKDTY  
 DALHMQALPPR

**SEQ ID NO: 48:**

*MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
 NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSLFFPPGYQTTTPAPRPPPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
 RPAAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCCWLTKKYSSSVHDPNGE  
 YMFRAVNTAKKSRLTDVTLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREYDVLDRRG  
 RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLYQGLSTATKDT  
 YDALHMQALPPR*

**SEQ ID NO: 49:**

*MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
 NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSLFFPPGYQTTTPAPRPPPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
 RPAAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCQRRKYRSNKGESPVEAE  
 PCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSPRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRRE  
 EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLY  
 QGLSTATKDTYDALHMQALPPR*

**SEQ ID NO: 50:**

*MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
 NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSLFFPPGYQTTTPAPRPPPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
 RPAAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCQLGLHIWQLRSQCMWPRE  
 TQLLLEVPPSTEDARSCQFPEEERGERSAEEKGRLDWVRVKFSRSADAPAYQQGQNQL  
 YNELNLRREYDVLDRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGER  
 RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR*

**SEQ ID NO: 51:**

*MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPED  
 NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
 WVFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
 VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTISSLFFPPGYQTTTPAPRPPPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
 RPAAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCCVKRRKPRGDVVKVIVSV  
 QRKRQEAEGEATVIEALQAPPDVTVAVEETIPSFTGRSPNHRVKFSSADAPAYQQGQN  
 QLYNELNLRREYDVLDRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKG  
 ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR*

[0130]

SEQ ID NO: 52:

*MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLKEKDSVTLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDIPIHLRCHSWKNTALHKVTLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTIISFFPPGYQTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
RPAAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKYFFKKEVQQLSVSFSS  
LQIKALQNAVEKEVQAEDNIYIENSLYATDRVKF'SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE  
EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGHDGLY  
QGLSTATKDTYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 53:

*MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLKEKDSVTLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDIPIHLRCHSWKNTALHKVTLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTIISFFPPGYQTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
RPAAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCYKVGFFKRLNKEKMEAGR  
GVPNGIPAEDSEQLASGQEAQDPGCLKLHEKDSESQGGKDRVKF'SRSADAPAYQQGQNQ  
LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGE  
RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 54:

*MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLKEKDSVTLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDIPIHLRCHSWKNTALHKVTLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTIISFFPPGYQTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
RPAAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCRRKKQRSRRNDEELETRA  
HRVATEERGRKPHQIPASTPQNPATSHQPPPPGHRSQAPSHRPPPGHRRVQHQPQKRPP  
APSGTQVHQQQKGPPPLPRPRVQPKPPHGAAENSLSPPSNRVRKF'SRSADAPAYQQGQNQLYN  
ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRR  
GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR*

SEQ ID NO: 55:

*MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLKEKDSVTLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDIPIHLRCHSWKNTALHKVTLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTIISFFPPGYQTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
RPAAGGAHVTRGLDFACDPQLCYILDAILFLYGVLTLLYCRLKIQVRKAAITSYEKSDG  
VYTGLSTRNQETYETLKHEKPPQKGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEGCSCRFPEEEE  
GGCEL*

SEQ ID NO: 56:

*MALPVTALLPLALLLHAARPGMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLKEKDSVTLKCQGAYSPED  
NSTQWFHNESLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLLQAPR  
WVFKEEDIPIHLRCHSWKNTALHKVTLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGL  
VGSKNVSSETVNITITQGLAVSTIISFFPPGYQTTTPAPRPTPAPTIASQPLSLRPEAC*

[0131]

RPAAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCRRKKLLYIFKQPFMRP  
VQTTQEEGCSCRFPEEEEGGCELRLKIQVRKAAITSYEKSDGVYTGLSTRNQETYETLK  
HEKPPQ

[0132]

일부 실시양태에서, 예컨대, 본원에 개시된 CD16F-BB- $\zeta$  및 CD16V-BB- $\zeta$  와 같은, 본원에 기술된 키메라 수용체는 CD16 (CD16F 또는 CD16V, 이는 또한 F158 *FCGR3A* 및 V158 *FCGR3A* 변이체로도 공지됨)의 세포외 리간드 결합 도메인, CD8  $\alpha$ 의 헌지 및 막횡단 도메인, 4-1BB의 공동 자극 신호전달 도메인, 및 CD3  $\zeta$ 의 세포질 신호전달 도메인 중 하나 이상의 것을 포함할 수 있다. 이들 성분의 아미노산 서열 및 예시적인 코딩 뉴클레오티드 서열은 하기 표 6에 제공되어 있다.

[0134]

<표 6>

[0135]

## 예시적인 서열

SEQ ID NO	서열	설명
1	MALPV TALLPL ALLLHAARP GMRT EDLPKAVV FLEPQWYRV LEKDSVT LKCQGAYS PEDN STQWFHNE SLISSQASS YFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWL LLQAPRWFKEEDPIHLRCHSWKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKD SGSYFCRGLVGSKNVSSETVNITITQGLAVSTI SSSFFPPGYQTTT PAPRPT PAPTI ASQPLSLRPEACRPAAGGA VTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRG RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFP EEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQQN QLYNELNLRREEYDVL DKRRGDPEMGGKPRRN PQEGLYNELQDKMAEAYSEIG MKGERRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	CD16V-BB- $\zeta$
57	GMRTE DLPKAVV FLEPQWYRV LEKDSVT LKCQGAYS PEDN STQWFHNE SLISSQASS YFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWL LLQAPRWFKEEDPIHLRCHS WKNTALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSSGYFCRGLVGSKNVSSETVN ITITQGLAVSTI SSSFFPPGYQ	V158 FCGR3A 변이체
58	TTTPAPRPT PAPTI ASQPLSLRPEACRPAAGGA VTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYC	CD8알파의 현지 및 막획 단 도메인
59	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFP EEEEGGCEL	4-1BB 신호 전달 도메인
60	RVKFSRSADAPAYQQQN QLYNELNLRREEYDVL DKRRGDPEMGGKPRRN PQEGLYNELQDKMAEAYSEIG MKGERRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	CD3제타 신호 전달 도메인
61	MALPV TALLPL ALLLHAARP	CD8알파의 신호 웹티드
62	CTTCTGCAGGGGGCTTGTGGAGTAAAATGTGTC	합성/프라이머
63	GACACATTTACTCCCAACAAGCCCCCTGCAGAAG	합성/프라이머
64	ATGGCCTTACCA CAGTGACC GCGCTTGCTCCTGCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCC AGGCCGGGCATGCGGACTGAAGATCTCCAAAGGCTGTGGTGTCCCTGGAGCCTCAA TG GTACAGGGTGCTCGAGAAGGACAGTGTGACTCTGAAGTGCCAGGGAGCCTACTCC CCTGAGGACAATTCCACACAGTGGTTACAATGAGAGGCCTCATCTCAAGCCAGGCC TCGAGCTACTTCATTGACGCTGCCACAGTCGACGACAGTGGAGAGTACAGGTGCCAG	CD16V-BB- $\zeta$

[0136]

SEQ ID NO	서열	설명
	ACAAACCTCTCACCCCTAGTGACCGGTGCAGCTAGAAGTCCATATCGGCTGGCTGTTGCTCAGGCCCTCGGTGGGTGTCAGGAGGAAGACCCATTCACTGAGGTGTCACAGCTGGAAAGAACACTGCTCTGCATAAGGTACACATATTACAGAATGGCAAAGGCAGGAAGTATTTCATATAATTCTGACTCTCACATTCCAAAAGCCACACTCAAAGACAGCGCTCTACTTCTGAGGGGGCTTGTGGAGTAAAATGTGTCAGAGACTGTGAACATCACCATCACTCAAGGTTGGCAGTGTCAACCCTCATCATTCTTCCA CCTGGGTACCAAACCACGACGCCAGCGCCGCACCACCAACCGGCCACCACATCGCTCGACGCCCTGCGCCAGAGGGCTGCGCCAGCGGCCAGCGGGGGGCCAGCA GTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCTGTGATATCTACATCTGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGGGGCTTCTCTGACTGGTTACCTTACTGCAACGGGGAGAAAGAAACTCTGTATATATTAAACAACCATTTAGAGACCAAGTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCATTCCAGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTGAGAGTGAAGTTCAAGCAGGAGCCAGACGCCCGCGTACCCAGCAGGCCAGAAC CAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGATACGATGTTGGACAAGAGACGTGGGGGACCCCTGAGATGGGGGAGAAGGAAAGAACCTCAGGAAAGGCTGTACAATGAACTGCAGAAAAGATAAGATGGCGAGGCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGACGATGGCCTTACCGAGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTCACATGCAGGCCCTGCCCTCGCTAA	
65	GGCATGCGGACTGAAGATCTCCAAAGGCTGGTGTCTGGAGCCTAATGGTACAGGGTCTCGAGAAGGACAGTGTGACTCTGAAGTGCCAGGGAGCCTACTCCCCTGAGGACAATTCCACACAGTGGTTCAACATGAGAGCCTCATCTAAGCCAGGCCCTCGAGCTACTTCATTGACGCTGCCACAGTCGACGACAGTGGAGAGTACAGGTGCCAGACAAACCTCTCCACCCCTCAGTGACCCGGTGCAGCTAGAAGTCCATATGGCTGGCTGGCTCAGGCCCTCGGGTGGCTCAAGGAGGAAGACCCATTACACCTGAGGTGTCACAGCTGGAAGAACACTGCTCTGATAAGGTACATATTACAGAATGGCAAAGGCAGGAAGTATTTCATATAATTCTGACTCTCACATTCCAAAAGCCACACTCAAAGACAGCGGCTCCTACTGCAAGGGGGCTTGTGGAGTAAAATGTGTCAGAGACTGTGAACATCACCATCACTCAAGGTTGGCAGTGTCAACCATCTCATCATTCTTCCACCTGGTACCAA	V158 FCGR3A 변이체
66	ACACAGACGCCAGCGCCGCACCACCAACACGGCGCCCACCATCGCGTCGAGCCCCCTGCCCCAGAGGGCTGCGGCCAGCGCGGGGGCAGTGACACAGGAGGGCTGGACTTCGCCTGTGATATCTACATCTGGCGCCCTTGGCCGGACTGTGGGGTGCCTCTCTGTCACTGGTTACCTACCTTACTGC	CD8알파의 한지 및 막황 단 도메인
67	AAACGGGGCAGAAAACCTCTGTATATATTAAACAACCATTTATGAGACCAAGTACAACACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCATTCCAGAAGAAGAAGGAAGGAGGATGTGAAC	4-1BB 신호 전달 도메인
68	AGAGTGAAGTTCACTGGAGCCAGACGCCCGCGTACCAAGCAGGGCCAGAACACCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACCGATTTGGACAAGAGACGGTGGGGGGACCTGAGATGGGGGAAAGCCGAGAAGGAACCCCTAGGAAGGCCTGACAGTGAAGATGGGGATGAAAGGGCAGGCCGGAGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTACCGAGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTCACATGCAGGCCCTGCCCTCGCTAA	CD3제타 신호전달 도메인
69	ATGGCCTTACCAAGTGAACGCCCTGCTCTGCCGTGGCCTGCTGCTCCACGCCAGGCC	CD8알파의 신호 웹티드
31	MALPVTLPLALLHAARPGMRTEDLPKAVVLEPQWYRVLEKDSVTLCQGAYS PEDNSTQWFHNESSLISSQASSYFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWL LLQAPRWVFKEEDEPIHLRCHSWKNTALHKVTLQNGKGRYFHHNSDFYIPLKATLKD SGSYFCRGLFGSKNVSETVNITITQGLAVSTIISFFPPGYQTTTPAPRPTPAPTI ASQPLSLRPEACRPAAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSIVITLYCKRG RKKLLYIFKQPMPRVQTQEDGCSCRFPEEEEGGCERVKFSRSADAPAYQQQN QLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRNKPQEGLYNELQDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQLPPR	CD16F-BB-ζ

SEQ ID NO	서열	설명
70	GMRTEDLPKAVVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYSPEVNSTQWFHNESLISSQASS YFIDAATVDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIGWLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHS WKNTALHKVTLQNGKGRKYFHHNSDFYIPKATLKDSGSYFCRGLFGSKNVSSETVN ITITQGLAVSTISSFFPPGYQ	F158 FCGR3A
71	ATGGCCTTACCACTGACC CGCCTTGCTCC TGCCGTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCC AGGCCGGGATCGGGACTGAAGATCTCCAAAGGCTGGTGTCTGCAGCTGCCAGGGAGCCTACCTCC CCTGAGGACAATTCCACACAGTGGTTACAATGAGAGCCTCATCTCAAGCCAGGCC TCGAGCTACTTCATTGACGCTGCCACAGTCGACGACAGTGGAGAGTACAGGTGCCAG ACAAACCTCTCCACCCCTCAGTGACCCGGTGCAGCTAGAAGTCCATATCGGCTGGCTG TTGCTCCAGGCCCTCGGTGGGTGTTCAAGGAGGAAGACCCATTACCTGAGGTGT CACAGCTGGAAGAACACTGCTGCATAAGGTACACATATTACAGAATGGCAAAGGC AGGAAGTATTTCATCATAATTGACTCTACATTCCAAGGCCACACTCAAAGAC AGCGGCTCTACTCTGCAAGGGGGCTTTGGAGTAAAATGTGTTCAAGAGACT GTGAACATCACCATCACTCAAGTTGGCAGTGTCACCACATCTCATATTCTTCCA CCTGGTACCAAAACCAGCAGCCAGCGCGCAGCACCAACACCGCGCCACCATC GCGTCGAGCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGCGTGCCGGCAGCGCGGGGGCGCA GTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGATATCTACATCTGGCGCCCTGGCC GGGACTTGTGGGTCTCTCTGTCACTGGTTATCACCCTTACTGCAAACGGGC AGAAAGAACACTCTGTATATATTCAAACACCATTATGAGACCAAGTACAAACTACT CAAGAGGAAGATGGCTGAGCTGCGATTTCCAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAA CTGAGAGTGAAGATTCACTGAGCAGCGCAGACGCCCGCTGACGAGTGTGAAAG CAGCTCTATAACGAGCTCACTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTGGACAG AGACGTGGCAGGGACCCTGAGATGGGGGAAAGCCAGAAGGAAGAACCTCAGGAA GGCCTGTACAATGAACCTGCAAGAAAGATAAGATGGCGAGGCCTACAGTGAGATTGGG ATGAAAGGCGAGCAGCCGGAGGGCAAGGGCACATGGCCTTACCAAGGGTCTCAGT ACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTCACATGCAGGCCCTGCCCTCGCTAA	CD16F-BB- $\zeta$
72	GGCATGCGGACTGAAGATCTCCAAAGGCTGTTGCTGGAGCCTCAATGGTAC AGGGTGCCTCGAGAAGGACAGTGTGACTCTGAAGTGCCAGGGAGCCTACTCCCCCTGAG GACAATTCCACACAGTGGTTACAATGAGAGCCTCATCTCAAGCCAGGCTCGAGC TACTTCATTGACGCTGCCACAGTCGACGACAGTGGAGAGTACAGGTGCCAGACAAAC CTCTCCACCCCTCAGTGACCCGGTGCAGCTAGAAGTCCATATGGCTGGCTGGCTC CAGGCCCTCGTGGGGTGTCAAGGAGGAAGACCCATTACACCTGAGGTGTACAGC TGGAAGAACACTGCTGCACTAGGTCACATATTACAGAATGGCAAAGGCAGGAAG TATTTTCATCATAATTCTGACTCTACATTCCAAGGCCACACTCAAAGACAGCGGC TCCTACTCTGCAAGGGGGCTTTGGAGTAAAATGTGTTCAAGAGACTGTGAAC ATCACCATCACTCAAGGTTGGCAGTGTCACCACATCTCATATTCTTCCACCTGGG TACCAA	F158 FCGR3A 변이체

[0138]

[0139] 일부 예에서, 본원에 기술된 키메라 수용체는 상기 열거된 성분들 모두를 포함하지는 않는다. 예를 들어, 본원에 기술된 키메라 수용체는 하기 표 7에 열거된 키메라 수용체 중 어느 것도 아닐 수 있거나, 또는 상기 표 6에 열거된 서열 중 하나 이상의 것을 포함하지 않을 수 있다.

[0140]

&lt;표 7&gt;

[0141]

예시적인 키메라 수용체

예시적인 AA 서열 (SEQ ID NO)	신호 서열	Fc 수용체의 세포외 도메인	힌지 도메인	막횡단 도메인	공동 자극 도메인	신호전달 도메인
1	CD8 $\alpha$	CD16A-V158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$
31	CD8 $\alpha$	CD16A-F158	CD8 $\alpha$	CD8 $\alpha$	4-1BB (CD137)	CD3 $\zeta$

[0142]

[0143] 본원에 개시된 다른 키메라 수용체와 같이, 면역 세포, 예컨대, T 세포 및 NK 세포에서의 이를 예시적인 키메라 수용체의 발현이 상기 세포에 ADCC 능력을 부여할 것이며, 이로써, 표적화된 종양 항원에 상관 없이, 모노클로날 항체 (뿐만 아니라, Fc 부위를 포함하는 다른 항-종양 분자, 예컨대, 면역글로불린 또는 Fc-함유 DNA 또는 RNA의 Fc 부위와 조합된, 종양 표면 수용체에 결합하는 리간드 (예컨대, 시토카인, 면역 세포 수용체)에 의해 구성된 복합 분자)의 항-종양 잠재능을 유의적으로 증강시킬 것이다.

[0144]

본원에 기술된 다른 키메라 수용체와 같이, 이를 예시적인 키메라 수용체 또한 다중 종양에 대한 항체 요법의

효능을 유의적으로 증강시키는 잠재능을 가진 범용 키메라 수용체이다. 하기 실시예 1에서 논의되는 바와 같이, 레트로바이러스 형질도입에 의해 인간 T 세포에서 발현되었을 때, 본 개시내용의 V158 수용체는 통상의 F158 변이체 (이 또한 본원에서 제공됨)를 함유하는 동일한 키메라 수용체와 비교하였을 때, 예컨대, 항-CD20 항체 리툭시맙과 같은, 인간화 항체를 비롯한 인간 IgG에 대하여 유의적으로 더 높은 친화도를 가진다. 키메라 수용체의 결속이 T 세포 활성화, 용해성 과립 액소사이토시스 및 중식을 유발한다. CD16V-BB- $\zeta$ 를 발현하는 T 세포는 낮은 이펙터: 표적 비율에서 리툭시맙의 존재하에 립프종 세포주 및 원발성 만성 립프구성 백혈병 (CLL) 세포를 특이적으로 사멸시키며, 심지어 CLL 배양이 골수 유래 중간엽 세포 상에서 수행된 경우에도 그러한다. 항-HER2 항체 트라스투주맙은 유방암 및 위암 세포에 대하여, 및 항-GD2 항체 hu14.18K322A는 신경모세포종 및 골육종 세포에 대하여 키메라 수용체-매개 항체 의존성 세포 세포독성 (ADCC)을 일으킨다. 실시예 섹션에 추가로 개시되어 있는 바와 같이, 키메라 수용체를 발현하는 T 세포와 리툭시맙은 조합하여 면역결핍 마우스에서 인간 립프종 세포를 퇴치한 반면, T 세포 또는 항체 단독인 경우에는 그려하지 못했다. 상기 기술에 관한 임상적 해석을 가속화하기 위해, 키메라 수용체 mRNA의 전기친공에 기초한 방법을 개발함으로써 바이러스 벡터 사용 없이도 효율적이고, 일시적인 수용체 발현을 이끌었다.

#### H. 키메라 수용체의 제조 및 키메라 수용체를 포함하는 제약 조성물

본원에 기술된 키메라 수용체 중 임의의 것은 통상의 방법, 예컨대, 재조합 기술에 의해 제조될 수 있다. 본원의 키메라 수용체를 제조하는 방법은 Fc 수용체의 세포외 리간드 결합 도메인, 막횡단 도메인, 적어도 하나의 공동 자극 신호전달 도메인, 및 ITAM을 포함하는 세포질 신호전달 도메인을 비롯한, 키메라 수용체의 각 도메인을 포함하는, 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 생성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 또한 Fc 수용체의 세포외 리간드 결합 도메인과 막횡단 도메인 사이의 헌지 도메인을 코딩한다. 키메라 수용체를 코딩하는 핵산은 또한 신호 서열을 코딩할 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산 서열은 서열식별번호: 2-30 및 32-56에 의해 제공되는 예시적인 키메라 수용체 중 어느 하나를 코딩한다.

키메라 수용체의 각 성분의 서열은 통상의 기술, 예컨대, 관련 기술분야에 공지된 다양한 공급원들 중 어느 하나로부터의 PCR 증폭을 통해 수득할 수 있다. 일부 실시양태에서, 키메라 수용체의 성분들 중 하나 이상의 것의 서열은 인간 세포로부터 수득된 것이다. 대안적으로, 키메라 수용체의 하나 이상의 성분의 서열은 합성될 수 있다. 예컨대, PCR 증폭 또는 라이케이션과 같은 방법을 사용하여, 각 성분 (예컨대, 도메인)의 서열은 직접적으로, 또는 (예컨대, 웨이퍼드 링커를 코딩하는 핵산 서열을 사용하여) 간접적으로 간접적으로 연결될 수 있고, 이로써, 키메라 수용체를 코딩하는 핵산 서열을 형성할 수 있다. 대안적으로, 키메라 수용체를 코딩하는 핵산은 합성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산은 DNA이다. 다른 실시양태에서, 핵산은 RNA이다.

키메라 수용체 단백질, 상기를 코딩하는 핵산, 및 상기 핵산을 보유하는 발현 벡터 중 임의의 것을 제약상 허용되는 담체와 혼합하여 제약 조성물을 형성할 수 있고, 이 또한 본 개시내용의 범주 내에 포함된다. "허용되는"이란, 담체가 조성물의 활성 성분 (예컨대, 핵산, 벡터, 세포, 또는 치료학적 항체)과 상용성이고, 조성물 (들)을 투여받은 대상체에게 부정적인 영향을 미치지 않는다는 것을 의미한다. 본 발명에서 사용하고자 하는 제약 조성물 중 임의의 것은 동결건조된 제제 또는 수용액 형태로 제약상 허용되는 담체, 부형제, 또는 안정제를 포함할 수 있다.

완충제를 비롯한, 제약상 허용되는 담체는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기산; 아스코르브산 및 메티오닌을 비롯한, 항산화제; 보존제; 저분자량 폴리펩티드; 단백질, 예컨대, 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 아미노산; 소수성 중합체; 단당류; 이당류; 및 다른 탄수화물; 금속 복합체; 및/또는 비이온성 계면활성제를 포함할 수 있다. 예컨대 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20<sup>th</sup> Ed. (2000) Lippincott Williams and Wilkins, Ed. K. E. Hoover]을 참조할 수 있다.

본 개시내용의 제약 조성물은 치료하고자 하는 특정 적응증에 필요한 하나 이상의 추가 활성 화합물, 바람직하게, 서로 유해한 영향을 미지치 않는, 상호 보완적인 활성을 가지는 것 또한 함유할 수 있다. 가능한 추가의 활성 화합물에 관한 비제한적인 예로는 예컨대, IL2 뿐만 아니라, 하기 조합 치료에 관한 논의에서 열거되는 다양한 작용제를 포함한다.

#### II. 키메라 수용체를 발현하는 면역 세포

본원에 기술된 키메라 수용체를 발현하는 숙주 세포는 Fc-함유 치료제, 예컨대, 항체 (예컨대, 치료학적 항체) 또는 Fc-융합 단백질이 결합하는 표적 세포를 인식할 수 있는 특이적인 세포 집단을 제공한다. 상기 숙주 세포 (예컨대, 면역 세포) 상에서 발현된 키메라 수용체 구축물의 세포외 리간드 결합 도메인과 항체 또는 Fc-융합

단백질의 Fc 부위와의 결속으로 활성화 신호가 키메라 수용체 구축물의 공동 자극 신호전달 도메인(들) 및 ITAM 함유 세포질 신호전달 도메인에 전달되고, 이로써, 결국에는 숙주 세포의 세포 증식 및/또는 이팩터 기능, 예컨대, 숙주 세포에 의해 유발되는 ADCC 효과가 활성화된다. 공동 자극 신호전달 도메인(들) 및 ITAM을 포함하는 세포질 신호전달 도메인의 조합을 통해 세포내 다중 신호전달 경로의 활성화가 강력화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 숙주 세포는 면역 세포, 예컨대, T 세포, NK 세포, 대식세포, 호중구, 호산구, 또는 그의 임의 조합이다. 일부 실시양태에서, 면역 세포는 T 세포이다. 일부 실시양태에서, 면역 세포는 NK 세포이다. 다른 실시양태에서, 면역 세포는 확립된 세포주, 예를 들어, NK-92 세포일 수 있다.

[0153] 면역 세포 집단은 임의의 공급원, 예컨대, 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC), 골수, 조직, 예컨대, 비장, 림프절, 흉선, 또는 종양 조직으로부터 수득될 수 있다. 원하는 숙주 세포 유형을 수득하는 데 적합한 공급원은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 일부 실시양태에서, 면역 세포 집단은 PBMC로부터 유래된 것이다. 원하는 숙주 세포 유형 (예컨대, 면역 세포, 예컨대, T 세포, NK 세포, 대식세포, 호중구, 호산구, 또는 그의 임의 조합)은 세포를 자극 분자와 함께 공동으로 인큐베이션시킴으로써 수득되는 세포 집단 내에서 확장될 수 있고, 예를 들어, 항-CD3 및 항-CD28 항체는 T 세포의 확장을 위해 사용될 수 있다.

[0154] 본원에 기술된 키메라 수용체 구축물 중 임의의 것을 발현하는 면역 세포를 구축하기 위해, 키메라 수용체 구축물의 안정적인 또는 일시적인 발현을 위한 발현 벡터를 본원에 기술된 종래 방법을 통해 구축할 수 있고, 면역 숙주 세포 내로 도입할 수 있다. 예를 들어, 키메라 수용체를 코딩하는 핵산을 적합한 프로모터와 작동가능하게 연결되게 적합한 발현 벡터, 예컨대, 바이러스 벡터 내로 클로닝할 수 있다. 적합한 조건하에서 핵산 및 벡터를 제한 효소와 접촉시켜, 서로 쌍을 형성할 수 있고, 리가제로 연결될 수 있는 상보적인 단부를 각 분자 상에 생성할 수 있다. 대안적으로, 키메라 수용체를 코딩하는 핵산의 말단에 합성 핵산 링커를 라이게이션시킬 수 있다. 합성 링커는 벡터 중 특정 제한 부위에 상응하는 핵산 서열을 함유할 수 있다. 발현 벡터/플라스미드/바이러스 벡터 선택은 키메라 수용체의 발현을 위한 숙주 세포의 유형에 의존하지만, 진핵 세포에서의 통합 및 복제에 적합한 것이어야 한다.

[0155] 본원에 기술된 키메라 수용체의 발현에 다양한 프로모터가 사용될 수 있으며, 이는 제한 없이, 시토메갈로바이러스 (CMV) 중간 초기 프로모터, 바이러스 LTR, 예컨대, 라우스 육종 바이러스 LTR, HIV-LTR, HTLV-1 LTR, 원숭이바이러스 40 (SV40) 초기 프로모터, 헤르페스 단순 tk 바이러스 프로모터를 포함한다. 키메라 수용체 발현을 위한 추가의 프로모터로는 면역 세포에서 구성적으로 활성을 띠는 임의의 프로모터를 포함한다. 대안적으로, 임의의 조절가능한 프로모터가 사용될 수 있고, 이로써, 면역 세포 내에서의 그의 발현은 조절될 수 있다.

[0156] 추가로, 벡터는 예를 들어, 하기 중 일부 또는 그들 모두를 함유할 수 있다: 선별가능한 마커 유전자, 예컨대, 숙주 세포에서 안정적인 또는 일시적인 형질감염체의 선별을 위한 네오마이신 유전자; 고수준의 전사를 위한 인간 CMV의 중간 초기 유전자로부터의 인핸서/프로모터 서열; mRNA 안정성을 위한 SV40으로부터의 전사 종결 및 RNA 프로세싱 신호; SV40 폴리오마 복제 기점 및 적절한 에피솜 복제를 위한 CoIE1; 내부 리보솜 결합 부위 (IRES), 다목적 다중 클로닝 부위; 센스 및 앤티센스 RNA의 시험판내 전사를 위한 T7 및 SP6 RNA 프로모터; 유발되었을 때, 벡터를 보유하는 세포의 사멸을 유발하는 "자살 스위치" 또는 "자살 유전자" (예컨대, HSV 티미딘 키나제, 유도성 카스파제, 예컨대, iCasp9), 및 키메라 수용체의 발현을 평가하기 위한 리포터 유전자.

[0157] 한 구체적인 실시양태에서, 상기 벡터는 또한 자살 유전자를 포함한다. 본원에서 사용되는 바, "자살 유전자"라는 용어는 자살 유전자를 발현하는 세포의 사멸을 유발하는 유전자를 의미한다. 자살 유전자는 작용제, 예컨대, 약물에 대한 감수성을 유전자 발현되는 세포에 부여하고, 세포가 상기 작용제와 접촉하였을 때, 또는 그에 노출되었음을 때, 세포의 사멸을 유발하는 유전자일 수 있다. 자살 유전자는 관련 기술분야에 공지되어 있고 (예를 들어, 문헌 [Suicide Gene Therapy: Methods and Reviews, Springer, Caroline J. (Cancer Research UK Centre for Cancer Therapeutics at the Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey, UK), Humana Press, 2004] 참조), 이는 예를 들어, 헤르페스 단순 바이러스 (HSV) 티미딘 키나제 (TK) 유전자, 시토신 다미나제, 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라제, 니트로리덕타제 및 카스파제, 예컨대, 카스파제 8을 포함한다.

[0158] 적합한 벡터 및 트랜스진을 함유하는 벡터를 제조하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 이용가능하다. 키메라 수용체의 발현을 위한 벡터의 제조에 관한 예는 예를 들어, US2014/0106449 (상기 문헌은 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다)에서 살펴볼 수 있다.

[0159] 본원에 기술된 키메라 수용체 구축물을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 벡터 중 임의의 것 또한 본 개시내용의 범주 내에 포함된다. 상기 벡터, 또는 그 안에 함유되어 있는 키메라 수용체를 코딩하는 서열은 적합한 방법에

의해 숙주 세포, 예컨대, 숙주 면역 세포 내로 전달될 수 있다. 벡터를 면역 세포로 전달하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, DNA 전기천공, RNA 전기천공, 형질감염 시약, 예컨대, 리포솜, 또는 바이러스 형질도입을 포함할 수 있다.

[0160] 일부 실시양태에서, 키메라 수용체의 발현을 위한 벡터는 바이러스 형질도입에 의해 숙주 세포로 전달된다. 예시적인 바이러스 전달 방법은 재조합 레트로바이러스 (예컨대, PCT 공개 번호 WO 90/07936; WO 94/03622; WO 93/25698; WO 93/25234; WO 93/11230; WO 93/10218; WO 91/02805; 미국 특허 번호 5,219,740 및 4,777,127; GB 특허 번호 2,200,651; 및 EP 특허 번호 0 345 242 참조), 알파바이러스 기반 벡터, 및 아데노 관련 바이러스 (AAV) 벡터 (예컨대, PCT 공개 번호 WO 94/12649, WO 93/03769; WO 93/19191; WO 94/28938; WO 95/11984 및 WO 95/00655 참조)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 키메라 수용체의 발현을 위한 벡터는 레트로바이러스이다. 일부 실시양태에서, 키메라 수용체의 발현을 위한 벡터는 렌티바이러스이다.

[0161] 레트로바이러스 형질도입에 관하여 기술하는 참고 문헌의 예로는 미국 특허 번호 5,399,346 (앤더슨(Anderson) 등); [Mann et al., Cell 33:153 (1983)]; 미국 특허 번호 4,650,764 (테민(Temin) 등); 미국 특허 번호 4,980,289 (테민 등); [Markowitz et al., J. Virol. 62:1120 (1988)]; 미국 특허 번호 5,124,263 (테민 등); 국제 특허 공개 번호 WO 95/07358 (1995년 3월 16일, 도허티(Dougherty) 등); 및 [Kuo et al., Blood 82:845 (1993)]을 포함한다. 국제 특허 공개 번호 WO 95/07358에는 일차 B 림프구의 고효율 형질도입이 기술되어 있다. 예를 들어, 사용될 수 있는 mRNA 전기천공 및 레트로바이러스 형질도입에 대한 구체적인 기술에 관해 하기의 실시예 섹션을 참조할 수 있다.

[0162] 키메라 수용체를 코딩하는 벡터를 바이러스 벡터를 사용하여 숙주 세포로 도입하는 예에서, 면역 세포를 감염시킬 수 있고, 벡터를 보유하는 바이러스 입자는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있고, 이는 예를 들어, PCT 출원 번호 WO 1991/002805A2, WO 1998/009271 A1, 및 미국 특허 6,194,191에서 살펴볼 수 있다. 바이러스 입자를 세포 배양물 상청액으로부터 수거하고, 바이러스 입자를 면역 세포와 접촉시키기 이전에 단리 및/또는 정제할 수 있다.

[0163] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 키메라 수용체 중 임의의 것을 코딩하는 RNA 분자를 종래 방법 (예컨대, 시험관내 전사)에 의해 제조할 수 있고, 공지된 방법 (예컨대, 문헌 [Rabinovich et al., Human Gene Therapy 17:1027-1035])을 통해 적합한 숙주 세포, 예컨대, 본원에 기술된 것 내로 도입시킬 수 있다. 하기 실시예에서 입증되는 바와 같이, mRNA 전기천공을 통해 T 림프구에서 본 개시내용의 키메라 수용체를 효과적으로 발현시킬 수 있다.

[0164] 숙주 세포 내로 본원에서 제공하는 키메라 수용체 중 임의의 것을 코딩하는 벡터, 또는 키메라 벡터를 코딩하는 핵산 (예컨대, RNA 분자)을 도입한 후, 키메라 수용체의 발현을 허용하는 조건하에서 세포를 배양한다. 키메라 수용체를 코딩하는 핵산이 조절가능한 프로모터에 의해 조절되는 예에서, 숙주 세포를 조절가능한 프로모터가 활성화되는 조건에서 배양한다. 일부 실시양태에서, 프로모터는 유도가능한 프로모터이고, 면역 세포는 유도 분자의 존재하에서, 또는 유도 분자가 제조되는 조건하에서 배양된다. 키메라 수용체 발현 여부를 측정하는 것은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이며, 임의의 공지된 방법에 의해, 예를 들어, 정량적 역전자 효소 PCR (qRT-PCR)에 의한 키메라 수용체 코딩 mRNA의 검출에 의해, 또는 웨스턴 븍로팅, 형광 현미경법, 및 유세포 분석법을 비롯한 방법에 의한 키메라 수용체 단백질의 검출에 의해 평가될 수 있다. 대안적으로, 키메라 수용체 발현은 면역 세포의 대상체로의 투여 이후에 생체내에서 이루어질 수 있다.

[0165] 대안적으로, 본원에 개시된 면역 세포 중 임의의 것에서의 키메라 수용체 구축물의 발현은 키메라 수용체 구축물을 코딩하는 RNA 분자 도입에 의해 달성될 수 있다. 상기 RNA 분자는 시험관내 전사에 의해 또는 화학적 합성에 의해 제조될 수 있다. 이어서, RNA 분자를 예컨대, 전기천공에 의해 적합한 숙주 세포, 예컨대, 면역 세포 (예컨대, T 세포, NK 세포, 대식세포, 호중구, 호산구, 또는 그의 임의 조합) 내로 도입할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Rabinovich et al., Human Gene Therapy, 17:1027-1035] 및 WO WO2013/040557에 기술된 방법에 따라, RNA 분자를 합성할 수 있고, 숙주 면역 세포 내로 도입할 수 있다.

[0166] 본원에 기술된 키메라 수용체 중 임의의 것을 발현하는 숙주 세포를 제조하는 방법은 또한 숙주 세포를 생체외에서 활성화시키는 것을 포함할 수 있다. 숙주 세포를 활성화시킨다는 것은 세포가 이팩터 기능 (예컨대, ADCC)을 수행할 수 있는 활성 상태로 숙주 세포를 자극시킨다는 것을 의미한다. 숙주 세포를 활성화시키는 방법은 키메라 수용체 발현을 위해 사용되는 숙주 세포의 유형에 의존할 것이다. 예를 들어, T 세포는 생체외에서 하나 이상의 분자, 예컨대, 항-CD3 항체, 항-CD28 항체, IL-2, 또는 피토헤모아글루티닌의 존재하에 활성화될 수 있다. 다른 예에서, NK 세포는 생체외에서 한 분자, 예컨대, 4-1BB 리간드, 항-4-1BB 항체, IL-15, 항-

IL-15 수용체 항체, IL-2, IL12, IL-21, 및 K562 세포의 존재하에 활성화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 키메라 수용체 중 임의의 것을 발현하는 숙주 세포는 대상체에게로의 투여 이전에 생체외에서 활성화된다. 숙주 세포 활성화 여부를 측정하는 것은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이며, 세포 활성화와 연관된 하나 이상의 세포 표면 마커의 발현, 시토카인의 발현 또는 분비, 및 세포 형태를 평가하는 것을 포함할 수 있다.

[0167] 본원에 기술된 키메라 수용체 중 임의의 것을 발현하는 숙주 세포를 제조하는 방법은 생체외에서 숙주 세포를 확장시키는 것을 포함할 수 있다. 숙주 세포를 확장시키는 것은 키메라 수용체를 발현하는 세포의 개수를 증가시키는 임의의 방법, 예를 들어, 숙주 세포가 증식할 수 있도록 허용하거나, 또는 숙주 세포를 자극시켜 증식할 수 있도록 하는 것을 포함할 수 있다. 숙주 세포의 확장을 자극하는 방법은 키메라 수용체의 발현을 위해 사용되는 숙주 세포의 유형에 의존할 것이며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 키메라 수용체 중 임의의 것을 발현하는 숙주 세포는 대상체에게 투여하기 이전에 생체외에서 확장된다.

[0168] 일부 실시양태에서, 키메라 수용체를 발현하는 숙주 세포는 대상체에게 투여하기 이전에 생체외에서 확장되고, 활성화된다. 숙주 세포 활성화 및 확장을 사용하여 바이러스 백터를 게놈 내로 통합시킬 수 있고, 본원에 기술된 바와 같은 키메라 수용체를 코딩하는 유전자를 발현시킬 수 있다. mRNA 전기천공을 사용할 경우, 비록 전기천공이 활성화된 세포에서 수행될 때에는 더욱 효과적일 수 있지만, 활성화 및/또는 확장이 필요하지 않을 수도 있다. 일부 경우에서, 키메라 수용체는 적합한 숙주 세포 (예컨대, 3-5일 동안)에서 일시적으로 발현된다. 일시적인 발현은, 잠재적인 독성이 있다면, 이로울 수 있으며, 가능한 부작용에 대한 임상 시험의 초기 단계에서도 도움이 되어야 한다.

#### IV. 면역요법에서 키메라 수용체를 발현하는 면역 세포의 적용

[0169] 본 개시내용의 예시적인 키메라 수용체는 T 림프구에 항체 의존성 세포 세포독성을 (ADCC) 능력을 부여하고, NK 세포에서 ADCC를 증진시킨다. 수용체가 종양 세포에 결합된 항체 (또는 Fc 부위를 포함하는 또 다른 항-종양 분자)에 의해 결속되었을 때, 수용체는 T 세포 활성화, 지속적 증식, 및 항체 (또는 Fc 부위를 포함하는 상기 다른 항-종양 분자)에 의해 표적화된 암 세포에 대한 특이적인 세포독성을 유발한다. 하기 실시예 섹션에 개시되어 있는 바와 같이, 본 개시내용의 키메라 수용체를 포함하는 T 림프구는 B 세포 림프종, 유방암 및 위암, 신경모세포종 및 골육종 뿐만 아니라, 원발성 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 비롯한, 매우 다양한 종양 세포 유형에 대해 고도의 세포독성을 보였다. 세포독성은 전반적으로 표적 세포에 결합된 특이 항체의 존재에 의존하였고: 가용성 항체는 세포용해성 과립의 엑소사이토시스를 유도하지 않았고, 비특이적인 세포독성을 유발하지 않았다.

[0170] Ig의 Fc 부위에 대한 CD16의 친화성 정도가 ADCC의 중요한 결정 요인이며, 따라서, 항체 면역요법에 대한 임상 반응에 대해 중요한 결정 요인이 된다. Ig에 대한 결합 친화도가 높고, 우수한 ADCC를 매개하는 V158 다형성을 포함하는 CD16기 예로서 선택되었다. 비록 T 세포 증식 및 ADCC 유도에서 F158 수용체가 V158 수용체보다 효능이 더 낮지만, F158 수용체가 V158 수용체보다 생체내 독성이 더 낮을 수 있는 바, 이에 일부 임상적 환경에서는 유용할 수 있다.

[0171] 본 개시내용의 키메라 수용체는, 하나의 단일 수용체가 다중의 암 세포 유형에 대해 사용될 수 있도록 허용함으로써 T 세포 요법을 촉진시킨다. 이는 또한, 면역회피 기전이 종양에 의해 이용된다면, 궁극적으로 이로울 수 있는 전략법인, 다중 항원의 동시 표적화를 허용한다 (문헌 [Grupp et al., *N Engl J Med.* 2013]). 항체 투여의 간단한 중단으로 필요할 경우에는 언제나 항체 유도 세포독성은 중단될 수 있다. 본 개시내용의 키메라 수용체를 발현하는 T 세포가 오직 표적 세포에 결합된 항체에 의해서 활성화되기 때문에, 비결합 면역글로불린은 주입된 T 세포에 대하여 어떤 자극도 발휘하지 않아야 한다. 임의의 잠재적인 자가면역 반응성을 제한하기 위해 mRNA 전기천공을 사용하여 키메라 수용체를 일시적으로 발현시킴으로써 임상적 안전성을 추가로 증진시킬 수 있다.

[0172] 하기 실시예 섹션에 개시된 결과는, 생체외에서 활성화되고 확장되고, 본 개시내용의 키메라 수용체로 유전적으로 변형된 이후에 재주입된, 자가 T 세포의 주입은 ADCC를 유의적으로 증강시켜야 한다는 것을 제안한다. 조합된 CD3ζ/4-1BB 신호전달 또한 T 세포 증식을 유발하기 때문에, 종양 부위에 활성화된 T 세포가 축적되어야 하고, 이는 그의 활성을 추가로 상승시킬 수 있다.

[0173] 따라서, 한 실시양태에서, 본 개시내용은 암의 항체 기반 면역요법의 효능 증진을 필요로 하는 대상체 내로 치

료학상 유효량의 T 림프구 또는 NK 세포를 도입하는 단계를 포함하고, 상기 T 림프구 또는 NK 세포는 본 개시내용의 키메라 수용체를 포함하며, 상기 대상체는 암 세포에 결합할 수 있고, 인간 CD16에 결합할 수 있는 인간화 Fc 부위를 가지는 항체로 치료받고 있는 중인 대상체인, 암의 항체 기반 면역요법의 효능 증진을 필요로 하는 대상체에서 암의 항체 기반 면역요법의 효능을 증진시키는 방법을 제공한다.

#### [0175] A. 면역 요법 효능 증진

본원에 기술된 키메라 수용체 (코딩 핵산 또는 그를 포함하는 벡터)를 발현하는 숙주 세포 (예컨대, 면역 세포)는 대상체에서 ADCC를 증진시키는 데 및/또는 항체 기반 면역요법의 효능을 증진시키는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물, 예컨대, 인간, 원숭이, 마우스, 토끼, 또는 가축 포유동물이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간 암 환자이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 기술된 치료학적 항체 중 임의의 것으로 치료받은 적이 있거나, 또는 치료받고 있는 중인 대상체이다.

[0177] 면역 세포를 제약상 허용되는 담체와 혼합하여 제약 조성물을 형성할 수 있고, 이 또한 본 개시내용의 범주 내에 포함된다.

[0178] 본원에 기술된 방법을 수행하기 위해, 본원에 기술된 키메라 수용체 구축물 중 임의의 것을 발현하는 면역 세포를 유효량으로 치료를 필요로 하는 대상체 내로 투여할 수 있다. 면역 세포는 대상체에 대해 자가 면역 세포일 수 있고, 즉, 면역 세포는 치료를 필요로 하는 대상체로부터 수득되고, 키메라 수용체 구축물의 발현을 위해 유전적으로 조작되고, 동일한 대상체로 투여된다. 자가 세포를 대상체에게 투여하면, 비-자가 세포를 투여한 경우와 비교하여 숙주 세포의 거부가 감소될 수 있다. 대안적으로, 숙주 세포는 동종이계 세포이고, 즉, 세포는 제1 대상체로부터 수득되고, 키메라 수용체 구축물의 발현을 위해 유전적으로 조작되고, 제1 대상체와는 다르지만, 같은 종인 제2 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 동종이계 면역 세포는 인간 공여자로부터 유래될 수 있고, 공여자와 다른 인간 수용자에게 투여될 수 있다.

[0179] 일부 실시양태에서, 면역 세포는 ADCC 활성을 적어도 20%, 예컨대, 50%, 80%, 100%, 2배, 5배, 10배, 20배, 50배, 100배 또는 그 초과만큼 증진시키는 효과적인 양으로 대상체에게 투여된다.

[0180] 일부 실시양태에서, 면역 세포는 항체 기반 면역요법의 효능을 증진시키기 위해 치료학적 Fc-함유 치료제 (예컨대, 항체 또는 Fc 융합 분자, 예컨대, Fc 융합 단백질)와 함께 공동으로 사용된다. 항체 기반 면역요법은 면역 요법이 대상체에서 유용한 것으로 간주되는 임의의 질환 또는 장애의 증상을 치료, 완화, 또는 감소시키는 데 사용된다. 상기 요법에서, 치료학적 항체는 암 세포에서 차별적으로 발현되는 (즉, 암이 아닌 세포 상에서는 발현되지 않거나, 또는 암이 아닌 세포에서는 더 낮은 수준으로 발현되는) 세포 표면 항원에 결합할 수 있다. 치료학적 항체가 결합하고, 항원 또는 표적 분자를 발현하는 세포가 ADCC의 대상이 되어야 한다는 것을 나타내는 것인 항원 또는 표적 분자의 예로는 제한 없이, CD17/L1-CAM, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD37, CD52, CD56, CD70, CD79b, CD138, CEA, DS6, EGFR, EGFR $\nu$  III, ENPP3, FR, GD2, GPNMB, HER2, IL-13R $\alpha$ 2, 메소텔린 (Mesothelin), MUC1, MUC16, 넥틴(Nectin)-4, PSMA, 및 SCL44A4를 포함한다.

[0181] 항체 기반 면역요법의 효능은 관련 기술분야에 공지된 임의 방법에 의해 평가될 수 있고, 이는 숙련된 전문 의료진에게 명백할 것이다. 예를 들어, 항체 기반 면역요법의 효능은 대상체의 생존 또는 대상체 또는 그의 조직 또는 샘플 중의 종양 또는 암 부하량에 의해 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역 세포는 면역 세포 부재 하에서의 효능과 비교하였을 때, 항체 기반 면역요법의 효능을 적어도 20%, 예컨대, 50%, 80%, 100%, 2배, 5배, 10배, 20배, 50배, 100배 또는 그 초과만큼 증진시키는 데 효과적인 양으로 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.

[0182] 본원에 기술된 방법 중 임의의 것에서, 면역 세포, 예컨대, T 림프구 또는 NK 세포는 치료 대상이 되는 대상체로부터 단리된 자가 세포이다. 한 구체적인 실시양태에서, 대상체 내로의 재도입 이전에, 자가 면역 세포 (예컨대, T 림프구 또는 NK 세포)는 생체외에서 활성화되고/거나, 확장된다. 또 다른 실시양태에서, 면역 세포 (예컨대, T 림프구 또는 NK 세포)는 동종이계 세포이다.

[0183] 한 구체적인 실시양태에서, T 림프구는, 내인성 T 세포 수용체의 발현이 억제되거나, 제거되는 동종이계 T 림프 구이다. 한 구체적인 실시양태에서, 대상체 내로의 도입 이전에, 동종이계 T 림프구는 생체외에서 활성화되고/거나, 확장된다. T 림프구는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해, 예컨대, 항-CD3/CD28, IL-2, 및/또는 피토헤모아글루티닌의 존재하에서 활성화될 수 있다.

[0184] NK 세포는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해, 예컨대, CD137 리간드 단백질, CD137 항체, IL-15 단백질, IL-15 수용체 항체, IL-2 단백질, IL-12 단백질, IL-21 단백질, 및 K562 세포주로 이루어진 군으로부터 선

택되는 하나 이상의 작용제의 존재하에서 활성화될 수 있다. 예컨대, NK 세포를 확장시키는 데 유용한 방법에 관한 설명에 대해 미국 특허 번호 7,435,596 및 8,026,097을 참조할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 방법에서 사용되는 NK 세포는 주 조직적합 복합체 I 및/또는 II 분자가 없거나, 또는 그를 불충분하게 발현하고, 막 결합 IL-15 및 4-1BB 리간드 (CD137L)를 발현하도록 유전적으로 변형된 세포에의 노출에 의해 우선적으로 확장될 수 있다. 상기 세포주로는 K562 [ATCC, CCL 243; Lozzio et al., *Blood* 45(3): 321-334 (1975); Klein et al., *Int. J. Cancer* 18: 421-431 (1976)], 및 월름즈 종양 세포주 HFWT (Fehniger et al., *Int Rev Immunol* 20(3-4):503-534 (2001); Harada H, et al., *Exp Hematol* 32(7):614-621 (2004)), 자궁 내막 종양 세포주 HHUA, 흑색종 세포주 HMV-II, 간모세포종 세포주 HuH-6, 폐 소세포 암종 세포주 Lu-130 및 Lu-134-A, 신경모세포종 세포주 NB 19 및 N1369, 고환으로부터의 배아 암종 세포주 NEC 14, 자궁경부 암종 세포주 TCO-2, 및 골수-전이된 신경모세포종 세포주 TNB 1 [Harada, et al., *Jpn. J. Cancer Res* 93: 313-319 (2002)]을 포함하나, 반드시 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게, 사용되는 세포주, 예컨대, K562 및 HFWT 세포주는 MHC I 및 II 분자, 둘 모두가 없거나, 또는 그를 불충분하게 발현한다. 세포주 대신 고체 지지체가 사용될 수 있다. 상기 지지체는 바람직하게는 그의 표면 상에 NK 세포에 결합할 수 있고, 1차 활성화 이벤트 및/또는 증식성 반응을 유도할 수 있거나, 또는 상기 효과를 가진 분자에 결합할 수 있는 적어도 하나의 분자를 부착시키고 있어야 하며, 이로써, 스캐폴드로서의 작용을 할 수 있다. 지지체는 그의 표면에 CD137 리간드 단백질, CD137 항체, IL-15 단백질 또는 IL-15 수용체 항체를 부착시킬 수 있다. 바람직하게, 지지체는 그의 표면에 결합된 IL-15 수용체 항체 및 CD137 항체를 가질 것이다.

[0185] 상기 방법의 한 실시양태에서, T 림프구 또는 NK 세포의 대상체로의 도입 (또는 재도입) 후, 이어서, 대상체에게 치료학상 유효량의 IL-2를 투여한다.

[0186] 본 개시내용의 키메라 수용체는 제한 없이, 키메라 수용체 중 Fc 결합체에 결합하는 Fc 부위를 포함하는 특이 항체가 그에 대하여 존재하거나, 생성될 수 있는 것인, 암종, 림프종, 육종, 모세포종, 및 백혈병을 비롯한, 임의의 암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 본 개시내용의 키메라 수용체에 의해 치료될 수 있는 암에 대한 구체적인 비제한적인 예로는 예컨대, B 세포 기원의 암 (예컨대, B 계통 급성 림프모구성 백혈병, B 세포 만성 림프구성 백혈병 및 B 세포 비호지킨 림프종), 유방암, 위암, 신경모세포종, 및 골육종을 포함한다.

[0187] 본원에 개시된 방법을 수행하기 위해, 유효량의, 키메라 수용체, Fc-함유 치료제 (예컨대, Fc-함유 치료학적 단백질, 예컨대, Fc 융합 단백질 및 치료학적 항체)를 발현하는 면역 세포, 또는 그의 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체 (예컨대, 인간 암 환자)에게 적합한 경로를 통해, 예컨대, 정맥내 투여를 통해 투여할 수 있다. 키메라 수용체, Fc-함유 치료제를 발현하는 면역 세포, 또는 그의 조성물 중 임의의 것을 유효량으로 대상체에게 투여할 수 있다. 본원에서 사용되는 바, 유효량이란, 투여시 대상체에게 치료학적 효과를 부여하는 각 작용제 (예컨대, 키메라 수용체, Fc-함유 치료제를 발현하는 숙주 세포, 또는 그의 조성물)의 양을 의미한다. 일정량의, 본원에 기술된 세포 또는 조성물이 치료학적 효과를 달성하였는지 여부를 측정하는 것은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이, 유효량은 치료되는 특정 병태, 병태의 중증도, 연령, 신체 상태, 크기, 성별 및 체중을 비롯한 개체 환자 파라미터, 치료 지속 기간, (존재할 경우) 공동 요법의 성질, 특정 투여 경로 및 건강요원의 정보 및 전문 지식 내의 유사 인자에 따라 달라진다. 일부 실시양태에서, 유효량은 대상체에서 임의의 질환 또는 장애를 완화시키거나, 경감시키거나, 호전시키거나, 개선시키거나, 증상을 감소시키거나, 또는 그의 진행을 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0188] 일부 실시양태에서, 대상체는 인간 암 환자이다. 예를 들어, 대상체는 암종, 림프종, 육종, 모세포종, 또는 백혈병을 앓는 인간 환자일 수 있다. 본원에 개시된 세포 및 조성물 투여가 적합할 수 있는 암의 예로는 예를 들어, 림프종, 유방암, 위암, 신경모세포종, 골육종, 폐암, 피부암, 전립선암, 결장암, 신장 세포 암종, 난소암, 횡문근육종, 백혈병, 중피종, 췌장암, 두부경부암, 망막모세포종, 신경교종, 교모세포종, 및 갑상선암을 포함한다.

[0189] 본 개시내용에 따라, 환자는 체중 1 kg당 약  $10^5$  내지  $10^{10}$ 개 이상의 세포 (세포/kg)의 범위로, 본 개시내용의 키메라 수용체를 포함하는 면역 세포, 예컨대, T 림프구 또는 NK 세포를 치료학상 유효 용량으로 주입함으로써 치료될 수 있다. 주입은 원하는 반응을 달성할 때까지 환자가 내성을 떨 수 있을 만큼 자주 및 다회에 걸쳐 반복될 수 있다. 적절한 주입 용량 및 스케줄은 환자마다 달라지겠지만, 이는 특정 환자에 대한 주치의에 의해 결정될 수 있다. 전형적으로, 대략  $10^6$ 개의 세포/Kg인 초기 용량으로 주입되고,  $10^8$ 개 이상의 세포/Kg으로 단계적으로 증가하게 될 것이다. IL-2는 주입 후, 주입된 세포를 확장시키기 위해 공동 투여될 수 있다. IL-2의 양

은 체표면적 1 m<sup>2</sup>당 약 1-5 x 10<sup>6</sup> 국제 단위일 수 있다.

[0190] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 키메라 수용체 중 임의의 것을 발현하는 면역 세포는, Fc-함유 치료제 (예컨대, Fc-융합 단백질 또는 치료학적 항체)로 치료받은 적이 있거나, 또는 치료받고 있는 중인 대상체에게 투여된다. 본원에 개시된 키메라 수용체 중 어느 하나를 발현하는 면역 세포는 Fc-함유 치료제와 함께 공동 투여될 수 있다. 예를 들어, 면역 세포는 치료학적 항체와 함께 동시에 인간 대상체에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 면역 세포는 항체 기반 면역요법 과정 동안 인간 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 예에서, 면역 세포 및 치료학적 항체는 적어도 4시간 간격을 두고, 예컨대, 적어도 12시간 간격을 두고, 적어도 1일 간격을 두고, 적어도 3일 간격을 두고, 적어도 1주 간격을 두고, 적어도 2주 간격을 두고, 또는 적어도 1개월 간격을 두고 인간 대상체에게 투여될 수 있다.

[0191] 치료학적 Fc-함유 치료학적 단백질의 예로는 제한 없이, 아달리무맙, 아도-트라스투주맙, 알렘투주맙, 바실릭시맙, 베바시주맙, 벨리무맙, 브렌툭시맙, 카나키누맙, 세툭시맙, 다클리주맙, 데노수맙, 디누툭시맙, 에콜리주맙, 에팔리주맙, 에프라투주맙, 챈투주맙, 골리무맙, 인플릭시맙, 이필리무맙, 라베투주맙, 나탈리주맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 오말리주맙, 팔리비주맙, 파니투무맙, 페투주맙, 라무시루맙, 리툭티맙, 토실리주맙, 트라투주맙, 우스테키누맙, 및 베돌리주맙을 포함한다.

[0192] 사용되는 Fc-함유 치료제의 적절한 투여량은 치료하고자 하는 암의 유형, 질환의 중증도 및 진행 과정, 이전 요법, 환자의 임상적 병력 및 항체에 대한 반응, 및 주치의의 재량에 의존할 것이다. 항체는 1회 또는 연속되는 몇회에 걸친 치료로 환자에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 요법의 진행 과정은 종래 기술 및 검정법에 의해 쉽게 모니터링될 수 있다.

[0193] Fc-함유 치료제의 투여는, 전신 투여 뿐만 아니라, 질환 부위로의 (예컨대, 원발성 종양으로의) 직접적인 투여를 비롯한, 임의의 적합한 경로에 의해 수행될 수 있다.

#### B. 조합 치료

[0195] 본 개시내용에 기술된 조성물 및 방법은 다른 유형의 암 요법, 예컨대, 예컨대, 화학요법, 수술, 방사선 조사, 유전자 요법 등과 함께 사용될 수 있다. 상기 요법은 본 개시내용에 따른 면역요법과 동시에 또는 순차적으로 (임의 순서로) 투여될 수 있다.

[0196] 추가의 치료제와 함께 공동 투여될 때, 각 작용제에 대해 적합한 치료학상 유효 투여량은 상가 작용 또는 시너지에 기인하여 감량될 수 있다.

[0197] 본 개시내용의 치료는 다른 면역조절 치료, 예컨대, 예컨대, 치료학적 백신 (제한하는 것은 아니지만, GVAX, DC 기반 백신 등 포함), 체크포인트 억제제 (제한하는 것은 아니지만, CTLA4, PD1, LAG3, TIM3 등을 차단하는 작용제) 또는 활성제 (제한하는 것은 아니지만, 41BB, OX40 등을 증진시키는 작용제)와 함께 조합될 수 있다.

[0198] 본 개시내용의 면역요법과 함께 조합하는 데 유용한 다른 치료제의 비제한적인 예로는 (i) 항-혈관신생제 (예컨대, TNP-470, 혈소판 인자 4, 트롬보스폰딘-1, 메탈로프로테아제의 조직 억제제 (TIMP1 및 TIMP2), 프로락틴 (16-Kd 단편), 안지오스타틴 (플라스미노겐의 38-Kd 단편), 엔도스타틴, bFGF 가용성 수용체, 형질전환 성장 인자 베타, 인터페론 알파, 가용성 KDR 및 FLT-1 수용체, 태반 프롤리페-관련 단백질 뿐만 아니라, 문헌 [Carmeliet and Jain (2000)]에 열거되어 있는 것; (ii) VEGF 길항제 또는 VEGF 수용체 길항제, 예컨대, 항-VEGF 항체, VEGF 변이체, 가용성 VEGF 수용체 단편, VEGF 또는 VEGFR을 차단할 수 있는 압타머, 중화 항-VEGFR 항체, VEGFR 티로신 키나제의 억제제 및 그의 임의 조합; 및 (iii) 화학요법 화합물, 예컨대, 예컨대, 피리미딘 유사체 (5-플루오로우라실, 플록수리딘, 카페시타빈, 켐시타빈 및 시타라빈), 퓨린 유사체, 폴레이트 길항제 및 관련 억제제 (메르캅토퓨린, 티오구아닌, 펜토스타틴 및 2-클로로데옥시아데노신 (클라드리빈)); 항종식제/유사분열 억제제, 예컨대, 천연 생성물, 예컨대, 빈카 알칼로이드 (빈블라스틴, 빈크리스틴, 및 비노렐빈), 미세관장애 물질, 예컨대, 탁산 (파클리탁셀, 도세탁셀), 빈크리스틴, 빈블라스틴, 노코디졸, 에포ти론 및 나벨빈, 에피디포도필로토신 (에토포시드, 테니포시드), DNA 손상제 (악티노마이신, 암사크린, 안트라시클린, 블레오마이신, 부술판, 캄포테신, 카르보플라틴, 클로람부실, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 시톡산, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 헥사메틸렌다이아민옥살리플라틴, 이포스파미드, 멜팔란, 메클로레타민, 미토마이신, 미토크산트론, 니트로소우레아, 폴리카마이신, 프로카르바진, 탁솔, 탁소테레, 테니포시드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 에토포시드 (VP16)); 항생제, 예컨대, 닥티노마이신 (악티노마이신 D), 다우노루비신, 독소루비신 (아드리아마이신), 이다루비신, 안트라시클린, 미토크산트론, 블레오마이신, 폴리카마이신 (미트라마이신) 및 미토마이신; 효소 (L-아스파라гин을 체계적으로 대사시키고, 그 자신의 아스파라гин을 합성할 수 있는

능력이 없는 세포를 제거하는 L-아스파라기나제); 항혈소판제; 항증식성/유사분열 억제성 알킬화제, 예컨대, 질소 머스타드 (메클로레타민, 시클로포스파미드 및 유사체, 멜팔란, 클로람부실), 에틸렌이민 및 메틸멜라민 (헥사메틸멜라민 및 티오텐파), 알킬 술포네이트-부술판, 니트로소우레아 (카르무스틴 (BCNU) 및 유사체, 스트렙토조신), 트라젠파카르바지닌 (DTIC); 항증식성/유사분열 억제성 항대사물질, 예컨대, 폴산 유사체 (메토트렉세이트); 백금 배위 작물 (시스플라틴, 카르보플라틴), 프로카르바진, 히드록시우레아, 미토탄, 아미노글루테티미드; 호르몬, 호르몬 유사체 (에스트로겐, 타목시펜, 고세렐린, 비칼루타미드, 널루타미드) 및 아로마타제 억제제 (레트로졸, 아나스트로졸); 항응고제 (헤파린, 합성 헤파린 염, 및 트롬빈의 다른 억제제); 섬유소용해 물질 (예컨대, 조직 플라스미노겐 활성제, 스트렙토카니제 및 유로카니제), 아스피린, 디페리다몰, 티클로피딘, 클로피도그렐, 압시시맙; 세포이동 억제제; 분비억제제 (브레밸딘); 면역억제제 (시클로스포린, 타크롤리무스 (FK-506), 시로리무스 (라파마이신), 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸); 항-혈관신생 화합물 (예컨대, TNP-470, 게니스테인, 베바시주맙) 및 성장 인자 억제제 (예컨대, 섬유모세포 증식 인자 (FGF) 억제제); 안지오텐신 수용체 차단제; 산화질소 공여체; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 항체 (트拉斯투주맙); 세포 주기 억제제 및 분화 유도제 (트레티노인); mTOR 억제제, 토포이소머라제 억제제 (독소루비신 (아드리아마이신), 암사크린, 캄포테신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 에니포시드, 에피루비신, 에토포시드, 이다루비신 및 미토크산트론, 토포테칸, 이리노데칸), 코르티코스테로이드제 (코르티손, 텍사메타손, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 및 프레드니솔론); 성장 인자 신호 전달 키나제 억제제; 미토콘드리아 기능이상 유도제 및 카스파제 활성제; 및 크로마틴 장애 물질을 포함한다.

[0199] 추가의 유용한 작용제에 관한 예에 대해서는 또한 문헌 [Physician's Desk Reference, 59.sup.th edition, (2005), Thomson P D R, Montvale N.J.]; [Gennaro et al., Eds. Remington's The Science and Practice of Pharmacy 20.sup.th edition, (2000), Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore Md.]; [Braunwald et al., Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 15.sup.th edition, (2001), McGraw Hill, NY]; [Berkow et al., Eds. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, (1992), Merck Research Laboratories, Rahway N.J.]를 참조할 수 있다.

#### **V. 치료학적 용도의 키트**

[0201] 본 개시내용은 또한 항체 의존성 세포-매개 세포독성을 증진시키고, 항체 기반 면역요법을 증진시키는 데 키메라 수용체를 사용하기 위한 키트를 제공한다. 상기 키트는 임의의 혼산 또는 숙주 세포 (예컨대, 면역 세포, 예컨대, 본원에 기술된 것), 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제1 제약 조성물, 및 치료학적 항체 및 제약 상 허용되는 담체를 포함하는 제2 제약 조성물을 포함하는 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다.

[0202] 일부 실시양태에서, 키트는 본원에 기술된 방법 중 임의의 것에서 사용을 위한 지침서를 포함할 수 있다. 포함된 지침서는 대상체에서 의도하는 활성, 예컨대, ADCC 활성 증진 및/또는 항체 기반 면역요법의 효능 증진을 달성하기 위해 제1 및 제2 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 것에 관한 설명을 포함할 수 있다. 키트는 대상체가 치료를 필요로 하는지 여부를 확인하는 것에 기초하여 치료에 적합한 대상체를 선택하는 것에 관한 설명서를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 지침서는 치료를 필요로 하는 대상체에게 제1 및 제2 제약 조성물을 투여하는 것에 관한 설명서를 포함한다.

[0203] 본원에 기술된 키메라 수용체 및 제1 및 제2 제약 조성물의 용도에 관한 지침서는 일반적으로 의도하는 치료를 위한 투여량, 투약 스케줄, 및 투여 경로에 관한 정보를 포함한다. 용기는 단위 용량, 멀크 패키지 (예컨대, 다중 투약 패키지) 또는 서브유니트 용량에 대한 것일 수 있다. 본 개시내용의 키트에서 제공되는 지침서는 전형적으로 라벨 또는 패키지 인서트 상의 서면 지침서이다. 라벨 또는 패키지 인서트에는 제약 조성물이 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 데, 발병을 지연시키는 데, 및/또는 완화시키는 데 사용된다고 명시되어 있다.

[0204] 본원에서 제공하는 키트는 적합한 패키징 안에 있다. 적합한 패키징은 바이알, 병, 자, 가용성 패키징 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 특정 장치, 예컨대, 흡입기, 비강 투여용 장치, 또는 주입 장치와 함께 조합되어 사용하기 위한 패키지 또한 고려된다. 키트는 멀균 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들어, 용기는 피하 주사용 바늘에 의해 관통가능한 마개가 있는 바이알 또는 정맥내 액체 백일 수 있다). 용기는 또한 멀균 접근 포트를 가질 수 있다. 제약 조성물 중의 적어도 하나의 활성제는 본원에 기술된 키메라 수용체이다.

[0205] 키트는 임의적으로 추가 성분, 예컨대, 완충제 및 해석 정보를 제공할 수 있다. 일반적으로, 키트는 용기, 및 용기 상 또는 그와 결합되어 있는 라벨 또는 패키지 인서트(들)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 상기 기술된 키트의 내용물을 포함하는 제조 물품을 제공한다.

## [0206] 일반 기술

달리 명시되지 않는 한, 본 개시내용의 실시는, 관련 기술분야에 포함되어 있는 것인, 분자생물학 (재조합 기법 포함), 미생물학, 세포 생물학, 생화학 및 면역학의 종래 기술을 사용할 것이다. 상기 기술은 예컨대, 문헌 [*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, second edition (Sambrook, et al., 1989) Cold Spring Harbor Press; *Oligonucleotide Synthesis* (M. J. Gait, ed. 1984)]; [*Methods in Molecular Biology*, Humana Press; *Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J. E. Cellis, ed., 1989) Academic Press]; [*Animal Cell Culture* (R. I. Freshney, ed. 1987)]; [*Introduction to Cell and Tissue Culture* (J. P. Mather and P. E. Roberts, 1998) Plenum Press]; [*Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle, J. B. Griffiths, and D. G. Newell, eds. 1993-8) J. Wiley and Sons; *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.)]; [*Handbook of Experimental Immunology* (D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds.); *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J. M. Miller and M. P. Calos, eds., 1987)]; [*Current Protocols in Molecular Biology* (F. M. Ausubel, et al. eds. 1987)]; [*PCR: The Polymerase Chain Reaction*, (Mullis, et al., eds. 1994)]; [*Current Protocols in Immunology* (J. E. Coligan et al., eds., 1991)]; [*Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley and Sons, 1999)]; [*Immunobiology* (C. A. Janeway and P. Travers, 1997)]; [*Antibodies* (P. Finch, 1997)]; [*Antibodies: a practice approach* (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989)]; [*Monoclonal antibodies: a practical approach* (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000)]; [*Using antibodies: a laboratory manual* (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999)]; [*The Antibodies* (M. Zanetti and J. D. Capra, eds. Harwood Academic Publishers, 1995)]; [*DNA Cloning: A practical Approach*, Volumes I and II (D.N. Glover ed. 1985)]; [*Nucleic Acid Hybridization* (B.D. Hames & S.J. Higgins eds.(1985»); [*Transcription and Translation* (B.D. Hames & S.J. Higgins, eds. (1984»]; [*Animal Cell Culture* (R.I. Freshney, ed. (1986»]; [*Immobilized Cells and Enzymes* (IRL Press, (1986»]; 및 [B. Perbal, *A practical Guide To Molecular Cloning* (1984); F.M. Ausubel et al. (eds.)]와 같은 문헌에 상세하게 설명되어 있다.

[0208] 추가의 상세한 설명 없이도, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상기 설명에 기초하여 본 개시내용을 충분히 이용할 수 있을 것으로 판단된다. 그러므로, 하기의 구체적인 실시양태는 어떠한 것이든 어느 방식으로 본 개시 내용의 나머지 부분을 제한하는 것이 아니라, 단지 예시적인 것으로 해석되어야 한다. 본원에서 인용된 모든 공개 문헌은 본원에서 언급된 목적 또는 주제를 위한 참조로 포함된다.

## [0209] 실시예

[0210] 실시예 1. CD16 신호전달 수용체를 발현하는 T 림프구는 항체 의존성 암 세포 사멸을 발휘한다.

## [0211] 물질 및 방법

### [0212] 세포

[0213] 인간 B 계통 림프종 세포주 다우디 및 라모스, T 세포 급성 림프모구성 백혈병 세포주 저캣, 및 신경모세포종 세포주 CHLA-255, NB1691 및 SK-N-SH는 세인트 주드 칠드런즈 리서치 호스피탈(St. Jude Children's Research Hospital)에서 이용가능하였다. 유방암종 세포주 MCF-7 (ATCC HTB-22) 및 SK-BR-3 (ATCC HTB-30), 및 골육종 세포주 U-2 OS (ATCC HTB-96)는 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션(American Type Culture Collection: ATCC; 미국 메릴랜드주 롤빌)으로부터 입수하였고; 위암종 세포주 MKN7은 내셔널 인스티튜트 오브 바이오메디컬 이노베이션 (National Institute of Biomedical Innovation: 일본 오사카)으로부터 입수하였다. 다우디, CHLA-255, NB1691, SK-N-SH, SK-BR-3, MCF-7, U-2 OS 및 MKN7에도 또한 반딧불이 루시페라제 유전자를 함유하는 뮤린 줄기 세포 바이러스 (MSCV)-내부 리보솜 진입 부위 (IRES)-녹색 형광 단백질 (GFP) 레트로바이러스 벡터를 형질도입하였다.<sup>34</sup> FACS아리아(FACSAria) 세포 분류기 (BD 바이오사이언시스(BD Biosciences: 미국 캘리포니아주 산호세))를 이용하여 그의 GFP 발현에 대해 형질도입된 세포를 선별하였다. 싱가포르 국립대 병원(Singapore's National University Hospital)을 관리하는 영역별 윤리 위원회(Domain Specific Ethics Board)로부터 사전 동의 및 승인을 받은 후, 새로 진단을 받고, 치료받지 않은 B-만성 림프구성 백혈병 (CLL) 환자로부터 말초 혈액 또는 골수 샘플을 수득하였다.

[0214] 건강한 성인 공여자로부터의 혈소판 기증물의 확인되지 않은 부산물로부터 말초 혈액 샘플을 수득하였다. 어큐-프렙 휴먼 림포사이트 셀 세퍼레이션 메디아(Accu-Prep Human Lymphocytes Cell Separation Media) (어큐레이트 케미컬 & 사이언티픽 코포레이션(Accurate Chemical & Scientific Corp.: 미국 뉴욕주 웨스트버리)) 상에서

원심분리하여 단핵 세포를 농축시키고, 10% 우태아 혈청 (FBS), 항생제, 100 IU 인터루킨 (IL)-2를 포함하는 RPMI-1640 (로슈(Roche: 독일 만하임)) 중에서 항-CD3/CD28 비드 (인비트로젠(Invitrogen: 미국 캘리포니아주 칼즈배드))와 함께 3일 동안 배양하였다. 4일째, CD14, CD16, CD19, CD36, CD56, CD123 및 CD235a 항체 및 자기 비드 (범용 T 세포 단리용 키트 II(Pan T Cell Isolation Kit II; 밀테니 바이오테크(Miltenyi Biotec: 독일 베르기슈 글라트바흐)))의 혼합물을 이용하여 음성 선별에 의해 T 세포를 정제하였다 (순도, >98%). 정제된 T 세포를 상기 배지에서 유지시켰고, 이를마다 100 IU IL-2를 첨가하였다.

[0215] **플라스미드, 바이러스 제조 및 유전자 형질도입**

pMSCV-IRES-GFP, pEQ-PAM3(-E), 및 pRDF를 세인트 주드 칠드런즈 리서치 호스피탈 벡터 디벨롭먼트 앤드 프로덕션 쉐어드 리소스(Vector Development and Production Shared Resource: 미국 테네시주 멤피스)로부터 입수하였다.<sup>10</sup> FCRG3A cDNA는 오리진(Origene: 미국 메릴랜드주 록빌)으로부터 입수하였고, 그의 V158F 변이체는, 프라이머 "F" CTTCTGCAGGGGCTTGTGGAGTAAAATGTGTC (서열식별번호: 73) 및 "R" GACACATTTTACTCCAACAGCCCCCTGCAGAAG (서열식별번호: 74)를 사용하여 PCR에 의해 부위 지정 돌연변이유발법을 사용하여 생성하였다. CD8α 헌지 및 막횡단 도메인 (서열식별번호: 66), 및 4-1BB (서열식별번호: 67) 및 CD3 ζ (서열식별번호: 68)의 세포내 도메인을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 앞서 제조된 항-CD19-41BB-CD3 ζ cDNA로부터 서브클로닝하였다 (문헌 [Imai et al., 2004]). PCR에 의해 연장부를 오버랩핑하여 스플라이싱을 사용하여 상기 분자를 어셈블리하였다. 구축물 ("CD16F-BB-ζ" 및 "CD16V-BB-ζ") 및 발현 카세트를 MSCV-IRES-GFP 벡터의 EcoRI 및 MLu1 부위로 서브클로닝하였다.

[0217] RD114-위형 레트로바이러스를 생성하기 위해, fuGENE 6 또는 X-tremeGENE 9 (로슈: 미국 인디애나주 인디애나폴리스)를 사용하여 3.5 μg의 CD16V-BB-ζ를 코딩하는 cDNA, 3.5 μg의 pEQ-PAM3(-E), 및 3 μg의 pRDF로 3 x 10<sup>6</sup> 개의 293T 세포를 형질감염시켰다 (문헌 [Imai et al., 2004]). 24시간째 10% FBS를 포함하는 RPMI-1640으로 배지를 교체한 후, 48-96시간 경과 후 레트로바이러스를 함유하는 배지를 수거하고, 레트로넥틴 (RetroNectin) (다카라(TakaRa: 일본 오츠))으로 코팅된 폴리프로필린 튜브에 첨가하고, 10 min 동안 1400 g로 원심분리하고 37°C에서 6시간 동안 인큐베이션시켰다. 추가로 원심분리하고, 상청액을 제거한 후, T 세포 (1 x 10<sup>5</sup> 개)를 튜브에 첨가하고, 37°C에서 24시간 동안 방치하였다. 이어서, 실험 시점이 형질도입 후 7-21일이 경과할 때까지, FBS, 항생제 및 100 IU/mL IL-2를 포함하는 RPMI-1640 중에서 세포를 유지시켰다.

[0218] R-피코에리트린 접합된 항-인간 CD16 (클론 B73.1, BD 바이오사이언시스 파르민겐(BD Biosciences Pharmingen: 미국 캘리포니아주 샌디에고))을 사용하여 유세포 분석법에 의해 CD16의 표면 발현을 분석하였다. 웨스턴 블롯을 위해, 1% 프로테아제 억제제 칙테일 (시그마(Sigma)) 및 1% 포스파타제 억제제 칙테일 2 (시그마)를 함유하는 셀라이틱 M(Cellytic M) 용해 완충제 (시그마: 미국 미주리주 세인트 루이스) 중에서 2 x 10<sup>7</sup> 개의 T 세포를 용해시켰다. 원심분리 후, 용해물 상청액을 환원 완충제 (인비트로젠)와 함께, 또는 그의 부재하에서 동량의 LDS 완충제 (인비트로젠: 미국 캘리포니아주 칼즈배드)와 함께 비등시키고, NuPAGE 노백스 12% 비스-트리스 겔 (NuPAGE Novex 12% Bis-Tris Gel) (인비트로젠)에 의해 분리시켰다. 단백질을 폴리비닐리덴 플루오라이드 (PVDF) 막으로 옮기고, 이를 마우스 항-인간 CD3 ζ (클론 8D3; BD e바이오사이언스 파르민겐(BD eBioscience Pharmingen))와, 및 염소 항-마우스 IgG 호스래디시 페옥시다제-접합된 2차 항체 (셀 시그널링 테크놀러지(Cell Signaling Technology: 미국 매사추세츠주 댄버스))와 함께 인큐베이션시켰다. 항체 결합은 아머샴 ECL 프라임(Amersham ECL Prime) 검출 시약 (GE 헬쓰케어(GE Healthcare))을 사용하여 밝혀 내었다.

[0219] **mRNA 전기천공**

[0220] pVAX1 벡터 (인비트로젠: 미국 캘리포니아주 칼즈배드)를 시험관내 mRNA 전사를 위한 주형으로서 사용하였다. CD16V-BB-ζ cDNA를 pVAX1의 EcoRI 및 XbaI로 서브클로닝하였다. T7 m스크립트 mRNA(T7 mScript mRNA) 제조 시스템 (셀스크립트(Cel1Script: 미국 위스콘신주 매디슨))을 사용하여 상용하는 mRNA를 시험관내에서 전사시켰다 (문헌 [Shimasaki et al., Cytotherapy. 2012;14(7):830-40]).

[0221] 전기천공을 위해, 아막사 뉴클레오텍터(Amaxa Nucleofector) (론자(Lonza: 미국 메릴랜드주 워커스빌))를 사용하였다; 밤새도록 200 IU/mL IL-2로 활성화된 1 x 10<sup>7</sup> 개의 정제된 T 세포를 셀 라인 뉴클레오텍터 키트 V(Cel1 Line Nucleofector Kit V) (론자) 중에서 200 μg/mL mRNA와 혼합하고, 이를 프로세싱 챔버로 옮기고, 프로그램 X-001을 사용하여 형질감염시켰다. 전기천공 직후, 세포를 프로세싱 챔버로부터 24 웨л 플레이트로 옮기고, FBS, 항생제 및 100 IU/mL IL-2를 포함하는 RPMI-1640 (로슈: 독일 만하임) 중에서 배양하였다. 또한, 문헌

[Shimasaki et al., *Cytotherapy*, 2012, 1-11]을 참조할 수 있다.

[0222] 항체 결합, 세포 접합 및 세포 증식 검정법

[0223] 키메라 수용체의 항체 결합 능력을 측정하기 위해, 키메라 수용체 또는 GFP만 함유하는 벡터가 형질도입된 T 림프구 ( $5 \times 10^5$  개)를 리툭시맙 (리툭산, 로슈;  $0.1-1\mu\text{g}/\text{mL}$ ), 트라스투주맙 (헤르셉틴(Herceptin); 로슈;  $0.1-1\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 및/또는 정제된 인간 IgG (R&D 시스템즈(R&D Systems: 미국 미네소타주 미니애폴리스);  $0.1-1\mu\text{g}/\text{mL}$ )와 함께  $4^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. 포스페이트 완충처리된 염수 (PBS)로 2회에 걸쳐 세척한 후, 세포를 염소 항-인간 IgG-PE (써던 바이오테크놀러지 어소시에이츠(Southern Biotechnology Associates: 미국 앤디 배마주 버밍엄))와 함께 실온에서 10분 동안 인큐베이션시키고, 어큐리 C6(Accuri C6) 유세포 분석기 (BD 바이오사이언시스)를 사용하여 세포 염색을 측정하였다.

[0224] 수용체에의 항체 결합이 세포 응집을 촉진시켰는지 여부를 측정하기 위해, CD20 양성 다우디 세포를 셀트레이스 (CellTrace) 칼세인 레드-오렌지 AM (인비트로겐)으로 표지하고, 리툭시맙 ( $0.1\mu\text{g}/\text{mL}$ )과 함께  $4^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. PBS 중에서 2회에 걸쳐 세척한 후, 저캣 세포를 포함하는 세포를  $37^\circ\text{C}$ 에서 60분 동안 96 등근 바닥 플레이트 (코스타(Costar: 미국 뉴욕주 코닝))에서 1:1 E:T 비율로 키메라 수용체로 형질도입하거나, 또는 모의-형질도입시켰다. 이종 세포 응집체 (칼세인 AM-GFP 이종 양성)를 형성하는 세포의 비율을 유세포 분석법에 의해 측정하였다.

[0225] 세포 증식을 측정하기 위해, 키메라 수용체가 형질도입되거나, 또는 모의-형질도입된  $1 \times 10^6$  개의 T 세포를 FBS, 항생제 및  $50\text{ IU}/\text{mL}$  IL-2를 포함하는 RPMI-1640 중 24 웰 플레이트 (코스타: 미국 뉴욕주 코닝)의 웰에 놓았다. 다우디 세포를 스트렉(Streck) 세포 보존제 (스트렉 라보라토리즈(Streck Laboratories: 미국 네브래스카주 오마하))로 처리하여 증식을 정지시키고, 리툭시맙 ( $0.1\mu\text{g}/\text{mL}$ )과 함께  $4^\circ\text{C}$ 에서 30 min 동안 표시하였다. 이를 0, 7, 14 및 21일째 T 세포와 함께 1:1 비율로 웰에 첨가하였다. 배양 후 생존가능한 T 세포의 개수 n을 유세포 분석법에 의해 측정하였다.

[0226] CD107 탈과립화 및 세포독성 검정법

[0227] CD16 교차 결합이 용해성 과립의 엑소사이토시스를 유발하였는지 여부를 측정하기 위해, 키메라 수용체- 및 모의 형질도입된 T 세포 ( $1 \times 10^5$  개)를 리툭시맙으로 코팅된 96 웰 평평한 바닥 플레이트의 각 웰 내에 놓고,  $37^\circ\text{C}$ 에서 4시간 동안 배양하였다. 다른 실험에서는 T 세포를, 리툭시맙과 미리 인큐베이션된 다우디 세포와 함께 공동 배양하였다. 피코에리트린 (BD 바이오사이언시스)에 접합된 항-인간 CD107a 항체를 배양 시작 시점에 첨가하고, 1시간 후, 골지스톱(GolgiStop) ( $0.15\mu\text{l}$ ; BD 바이오사이언시스)을 첨가하였다. CD107a 양성 T 세포를 유세포 분석법에 의해 분석하였다.

[0228] 세포독성을 시험하기 위해, 표적 세포를 10% FBS를 포함하는 RPMI-1640 중에 혼탁시키고, 칼세인 AM (인비트로겐)으로 표지하고, 96 웰 등근 바닥 플레이트 (코스타)에 플레이팅하였다. T 세포를 결과부에 명시되어 있는 바와 같이 다양한 E:T 비율로 첨가하고, 항체 리툭시맙 (리툭산, 로슈), 트라스투주맙 (헤르셉틴, 로슈), 또는 hu14.18K322A (세인트 주드 칠드런즈 GMP(St Jude Children's GMP: 미국 테네시주 멤피스;  $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 에서)의 제임스 알레이(James Allay) 박사로부터 입수)와 함께, 또는 그의 부재하에서 표적 세포와 함께 4시간 동안 공동 배양하였다. 배양 종료시, 세포를 수집하고, 같은 부피의 PBS 중에 재혼탁시키고, 프로페디움 아이오다이드를 첨가하였다. 어큐리 C6 유세포 분석기를 사용하여 생존가능한 표적 세포 (칼세인 AM-양성, 프로페디움-아이오다이드 음성)의 개수를 계수하였다.<sup>34</sup> 부착성 세포주의 경우, 루시페라제-표지된 표적 세포를 사용하여 세포독성을 시험하였다. 부착성 세포주 NB1691, CHLA-255, SK-BR-3, MCF-7, U-2 OS 및 MKN7에 대한 세포독성을 측정하기 위해, 그의 루시페라제-표지된 유도체를 사용하였다. 적어도 4시간 동안 플레이팅한 후, 상기 기술된 바와 같이 T 세포를 첨가하였다. 4시간 공동 배양한 후, 프로메가 브라이트-글로(Promega Bright-Glo) 루시페라제 시약 (프로메가: 미국 위스콘신주 매디슨)을 각 웰에 첨가하였고; 5분 후, 플레이트 판독기 바이오테크 FLx800(Biotek FLx800) (바이오테크: 미국 애리조나주 투손)을 사용하여 발광을 측정하고, Gen5 2.0 데이터 애널리시스 소프트웨어(Gen5 2.0 Data Analysis Software)를 사용하여 분석하였다.

[0229] 이종이식편 실험

[0230] 루시페라제를 발현하는 다우디 세포를 NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup> IL2rg<sup>t<sub>m1Wj1</sub></sup>/SzJ (NOD/scid IL2RG널) 마우스 (잭슨 라보라토리(Jackson Laboratory: 바 하버))에 복강내로 주사하였다 (i.p.; 마우스 1마리당  $0.3 \times 10^6$  개의 세포). 일

부 마우스는 5일째 및 6일째 인간 1차 T 세포의 i.p. 주사와 함께 또는 그 주사를 받지 않고, 다우디 접종 후 4 일 경과 후에 리툭시맙 (100  $\mu$ g) i.p.을 받았다. T 세포를 3일 동안 항-CD3/CD28 비드로 활성화시키고, CD16V-BB- $\zeta$  수용체를 형질도입하고, 10% FBS를 포함하는 RPMI-1640 중에 재현탁시키고, 마우스 1마리당 1 x  $10^7$  개의 세포로 주사하였다. 추가의 T 림프구 주사 없이, 4주 동안 매주 리툭시맙 주사를 반복하였다. 모든 마우스는 4주 동안 주당 2회에 걸쳐 1,000-2,000 IU의 IL-2를 i.p. 주사 받았다. 한 마우스 군은 리툭시맙 또는 T 세포 대신 조직 배양 배지를 받았다.

[0231] 제노겐 IVIS-200(Xenogen IVIS-200) 시스템 (캘리퍼 라이프 사이언시스(Caliper Life Sciences: 미국 매사추세츠주 흐킨턴))을 사용하여 종양 생착 및 성장을 측정하였다. D-루피세핀 포타슘 염 (3 mg/마우스)의 수용액을 i.p. 주사한 후 5분 경과하였을 때, 영상화를 시작하고, 리빙 이미지 3.0(Living Image 3.0) 소프트웨어를 사용하여 루시페라제-발현 세포로부터 방출된 광자를 정량화하였다.

## 결과

### CD16V-BB- $\zeta$ 수용체의 발현

[0234] 개체 중 약  $\frac{1}{4}$ 에서 발현된 FCGR3A (CD16)의 V158 다형성은 고친화성 면역글로불린 Fc 수용체를 코딩하고, 항체 요법에 대한 바람직한 반응과 연관이 있다. FCGR3A 유전자의 V158 변이체를 CD8 $\alpha$ 의 헌지 및 막횡단 도메인, T 세포 자극 분자 CD3 $\zeta$ , 및 공동 자극 분자 4-1BB (도 1A)와 조합하였다. CD16V-BB- $\zeta$  구축물 및 GFP를 함유하는 MCSV 레트로바이러스 백터를 사용하여 12명의 공여자로부터 얻은 말초 혈액 T 림프구에 형질도입하였다: CD3+ 세포에서의 GFP 발현 중앙값은 89.9% (범위, 75.3%-97.1%)였고; 같은 세포에서, 항-CD16 염색에 의해 평가된, 키메라 수용체 표면 발현 중앙값은 83.0% (67.5%-91.8%)였다 (도 1B). 오직 GFP만을 함유하는 백터가 형질도입된, 같은 공여자로부터 얻은 T 림프구의 GFP 발현 중앙값은 90.3% (67.8%-98.7%)였지만, 오직 1.0% (0.1%-2.7%)만이 CD16을 발현하였다 (도 1B). 수용체 발현은 CD4+ 및 CD8+ T 세포 사이에 유의적인 차이는 없었으며: 77.6% ± 9.2% CD8+ 세포와 비교하였을 때, CD16V-BB- $\zeta$  형질도입 후, 69.8% ± 10.8% CD4+ 세포는 CD16+였다 (도 2).

[0235] 키메라 수용체의 다른 성분이 발현되었는지 확인하기 위해, CD3 $\zeta$  발현 수준을 유세포 분석법에 의해 측정하였다. 도 1B에 제시된 바와 같이, CD16V-BB- $\zeta$ -형질도입된 T 림프구는 모의-형질도입된 세포에 의해 발현되는 것 보다 훨씬 더 높은 수준으로 CD3 $\zeta$ 를 발현하였고: 평균 형광 강도의 평균 ( $\pm$  SD)은 후자인 경우는 12,547 ± 4,296인 것에 반해, 전자의 것은 45,985 ± 16,365였다 ( $t$  검정에 의해  $P = 0.027$ ;  $n = 3$ ; 도 1B). 항-CD3 $\zeta$  항체로 프로빙된 웨스턴 블로팅에 의해 키메라 단백질의 존재 또한 측정하였다. 도 1C에 제시된 바와 같이, CD16V-BB- $\zeta$ -형질도입된 T 림프구는 16 kDa의 내인성 CD3 $\zeta$  이외에도, 환원 조건하에서 대략 25 kDa의 키메라 단백질을 발현하였다. 비환원 조건하에서, CD16V-BB- $\zeta$  단백질은 단량체로서 또는 50 kDa의 이량체로서 발현되는 것으로 나타났다.

### V158 대 F158 CD16 수용체의 항체 결합 능력

[0237] 면역글로불린 (Ig)에 결합할 수 있는 CD16V-BB- $\zeta$  키메라 수용체의 능력을 시험하기 위해, 3명의 공여자로부터 얻은 말초 혈액 T 림프구를 형질도입시켰다. 도 3A에 제시된 바와 같이, CD16V-BB- $\zeta$ -발현 T 림프구는 리툭시맙과의 인큐베이션 후, 항체로 코팅되었다. 트拉斯투주맙 및 인간 IgG 경우에도 유사한 결과를 얻었다.

[0238] 이어서, 고친화성인 FCGR3A (CD16)의 V158 다형성을 함유한, CD16V-BB- $\zeta$  수용체의 Ig-결합 능력을 대신 F158 변이체를 함유한 동일한 수용체 ("CD16F-BB- $\zeta$ ")의 것과 비교하였다. 저캣 세포에 상기 수용체 중 어느 하나를 도입한 후, 리툭시맙 및 (리툭시맙에 결합하는) 항-인간 Ig PE 항체와 인큐베이션시켰고, PE 형광 강도는 GFP의 것과 관련이 있었다. 도 3B에 제시된 바와 같이, 주어진 GFP의 어느 수준에서든, CD16V-BB- $\zeta$  수용체가 형질도입된 세포는 CD16F-BB- $\zeta$  수용체가 형질도입된 세포의 것보다 더 높은 PE 형광 강도를 가졌고, 이는 전자가 유의적으로 더 높은 항체-결합 친화도를 가졌다는 것을 시사하는 것이다. 트拉斯투주맙 및 인간 IgG 또한 CD16V-BB- $\zeta$  수용체에 의해서 더 높은 친화도로 결합이 이루어졌다 (도 4).

[0239] CD16V-BB- $\zeta$  수용체에의 항체 결합이 이펙터 및 표적 세포의 응집을 촉진시킬 수 있는지 여부를 측정하기 위해, CD16V-BB- $\zeta$  (및 GFP)를 발현하는 저캣 세포를 (칼세인 AM 레드-오렌지로 표지된) CD20 $^{+}$  다우디 세포주와 1:1 비율로 60분 동안 혼합하고, 리툭시맙을 첨가하거나, 또는 첨가하지 않고, GFP-칼세인 이중체 형성을 측정하였다. 3회에 걸쳐 수행된 실험에서, 저캣 세포가 CD16V-BB- $\zeta$  수용체를 발현하고, 리툭시맙이 존재할 경우, 공배양물 중 39.0% ± 1.9%의 이벤트는 이중체였다 (도 3C 및 D). 그에 반해, 리툭시맙 대신 인간 IgG가 존재할

때, 또는 리툭시맙의 존재 여부와 상관 없이, 모의-형질도입된 저캣 세포의 경우에, <5%의 이중체가 존재하였다.

[0240] Ig의 CD16V-BB- $\zeta$ 에의 결합이 T 세포 활성화, 탈과립화 및 세포 증식을 유도한다.

[0241] 고정화된 항체에 의한 CD16V-BB- $\zeta$  수용체 가교 결합이 T 림프구에서 활성화 신호를 유도할 수 있는지 여부를 평가하였다. 실제로, CD16V-BB- $\zeta$ 가 형질도입된 T 림프구는, 리툭시맙으로 코팅된 플레이트 상에서 배양되었을 때, IL-2 수용체 발현 (CD25)을 현저히 증가시킨 반면, 항체 부재하에서, 또는 항체 존재 여부와 상관 없이, 모의-형질도입된 세포에서는 어떤 변화도 관찰되지 않았다 (도 5A 및 B).

[0242] IL-2 수용체의 발현 이외에도, CD16V-BB- $\zeta$  수용체 가교 결합은 CD107a 염색에 의해 검출된 바, T 림프구에서 용해성 과립의 엑소사이토시스를 유발하였다. 따라서, 4명의 공여자로부터 얻은 T 림프구를 리툭시맙으로 코팅된 마이크로타이터 플레이트 상에 시딩하였거나 ( $n = 3$ ) 또는 리툭시맙의 존재하에 다우디 세포와 함께 공동 배양한 ( $n = 3$ ), 6회에 걸쳐 수행된 실험에서, CD16V-BB- $\zeta$ 를 발현하는 T 림프구는 CD107a 양성이 되었다 (도 5C).

[0243] 마지막으로, 수용체 가교 결합이 세포 증식을 유도할 수 있는지 여부를 측정하였다. 도 5D에 제시되어 있는 바와 같이, CD16V-BB- $\zeta$ 를 발현하는 T 림프구는 리툭시맙 및 다우디 세포 (T 림프구와 1:1 비율)의 존재하에서 확장되었고: 3회에 걸쳐 수행된 실험에서, 7일간의 배양 후 평균 T 세포 회수율은 유입된 세포의 632% ( $\pm 97\%$ )였고; 4주간의 배양 후에는 6,877% ( $\pm 1,399\%$ )였다. 중요하게는, 심지어 매우 높은 고농도에서도 (1–10  $\mu$ g/mL) 비결합 리툭시맙은 표적 세포 부재하에서 세포 증식에 어떤 유의적인 영향도 미치지 않았고, 리툭시맙의 부재하에서, 또는 항체 및/또는 표적 세포 존재 여부와 상관 없이, 모의-형질도입된 T 세포에서는 어떤 세포 성장도 이루어지지 않았다 (도 5D). 따라서, CD16V-BB- $\zeta$  수용체 가교 결합이 증식을 지속시키는 신호를 유도한다.

[0244] CD16V-BB- $\zeta$ 를 발현하는 T 림프구가 시험관내 및 생체내 ADCC를 매개한다.

[0245] CD16V-BB- $\zeta$  가교 결합이 용해성 과립의 엑소사이토시스를 일으켰다는 관찰 결과는 CD16V-BB- $\zeta$  T 림프구가 특이 항체의 존재하에서 표적 세포를 사멸시킬 수 있어야 한다는 것을 암시한다. 실제로, 4시간 동안의 시험관내 세포독성 검정법에서, CD16V-BB- $\zeta$  T 림프구는 리툭시맙의 존재하에서 B 세포 림프종 세포주 다우디 및 라모스에 대하여 고도의 세포독성을 보였고: 2:1의 E:T 비율로 4시간 동안의 공동 배양 후, 50% 초과의 표적 세포가 전형적으로 용해되었다 (도 6 및 도 7). 그에 반해, 항체 부재하에서 또는 모의-형질도입된 T 세포의 경우에는 표적 세포 사멸이 낮았다 (도 6 및 도 7). 특히, 본 실험에서 사용된 이펙터 세포는 CD3+ T 림프구로 고도로 강화되었고 (>98%), 어떤 검출불가능한 CD3 CD56+ NK 세포도 함유하지 않았다. CD20+ 1차 CLL 세포로 CD16V-BB- $\zeta$  T 림프구의 리툭시맙-매개 세포독성 또한 뚜렷이 나타났고 ( $n = 5$ ); 도 6B에 제시된 바와 같이, 2:1의 E:T 비율로 4시간 동안의 공동 배양 후, 세포독성은 전형적으로 70%를 초과하였다. 골수 중간엽 기질 세포는 면역억제 효과를 발휘하는 것으로 나타났다. CD16V-BB- $\zeta$  T 림프구의 세포독성 능력에 영향을 미치는지 여부를 시험하기 위해, 1:2의 E:T로 24시간 동안 골수 유래 중간엽 기질 세포의 존재하에서 CLL 세포와 함께 공동 배양하였다. 도 6C에 제시된 바와 같이, 중간엽 세포는 ADCC 매개 림프구의 사멸 능력을 감소시키지 않았다.

[0246] 이어서, 상이한 면역치료학적 항체가 상응하는 항원을 발현하는 세포에 대하여 유사한 세포독성을 일으킬 수 있는지 여부에 관하여 조사하였다. 따라서, HER2 (유방암 세포주 MCF-7 및 SK-BR-3 및 위암 세포주 MKN7) 또는 GD2 (신경모세포종 세포주 CHLA-255, NB1691 및 SK-N-SH, 및 골육종 세포주 U2-OS)를 발현하는 고형 종양 세포에 대한 CD16V-BB- $\zeta$  T 림프구의 세포독성을 시험하였다. HER2를 표적화하기 위해 항체 트拉斯투주맙을 사용하였고, GD2를 표적화하기 위해 hu14.18K322A를 사용하였다. CD16V-BB- $\zeta$  T 림프구는 상응하는 항체의 존재하에서 상기 세포에 대해 고도의 세포독성을 보였다 (도 6 및 도 7). NB1691을 사용한 실험에서는 배양 시간을 24시간까지로 연장함으로써 세포독성이 더욱더 낮은 E:T 비율에서도 달성될 수 있는지 여부에 관하여 시험하였다. 도 8에 제시된 바와 같이, hu14.18K322A의 존재하에 1:8 비율에서 세포독성은 50%를 초과하였다. CD16V-BB- $\zeta$ -매개 세포 사멸의 특이성을 추가로 시험하기 위해, CD20+ 다우디 세포를 CD16V-BB- $\zeta$  T 림프구 및 상이한 특이성을 가지는 항체와 배양하였고: 오직 리툭시맙만이 세포독성을 매개하였고, 트拉斯투주맙 또는 hu14.18K322A의 존재하에서는 어떤 세포독성 증가도 없었다 (도 8). 마지막으로, 면역치료학적 항체의 존재하에서 CD16V-BB- $\zeta$ -매개 세포 사멸이 비결합 단량체 IgG에 의해 억제될 수 있는지 여부에 관하여 측정하였다. 도 8에 제시된 바와 같이, T 세포 세포독성은 심지어 IgG가 세포 결합된 면역치료학적 항체보다 최대 1,000배 더 높은 농도로 존재하는 경우에도 영향을 받지 않았다.

- [0247] 생체내에서 CD16V-BB- $\zeta$  T 림프구의 항-종양 능력을 평가하기 위해, 루시페라제-표지된 다우디 세포가 생착된 NOD/scid IL2RG널 마우스를 이용하여 실험을 수행하였다. 리툭시맙과 함께 CD16V-BB- $\zeta$  T 림프구를 받은 마우스에 실시간 영상화함으로써 종양 성장을 측정하고, 그의 결과를 리툭시맙 또는 T 림프구 중 어느 하나를 단독으로 받거나, 또는 어떤 처리도 받지 않은 마우스와 비교하였다. 도 9에 제시된 바와 같이, 리툭시맙을 받고, 이어서, CD16V-BB- $\zeta$  T 림프구를 받은 마우스를 제외한, 모든 마우스에서 종양 세포 확장이 일어났다. 비처리되거나, 또는 항체 또는 세포 중 하나를 단독으로 받은 12마리의 마우스 중에서는 0마리인 것과 달리, 상기 조합으로 처리된 5마리의 마우스 모두 종양 주사 후 >120일 경과 후에도 여전히 차도가 있었다. 신경모세포종 세포주 NB1691이 생착되고, hu14.18K322A 및 CD16V-BB- $\zeta$  T 림프구로 처리된 마우스에서도 또한 강력한 항-종양 활성이 관찰되었다 (도 10).
- [0248] *CD16V-BB- $\zeta$  와 다른 수용체 비교*
- [0249] 먼저 CD16V-BB- $\zeta$  또는 CD16F-BB- $\zeta$  수용체를 보유하는 T 세포의 기능을 비교하였다. CD16F-BB- $\zeta$  수용체는 모의-형질도입된 T 세포에서 측정된 것보다 더 높은 T 세포 증식 및 ADCC를 유도하였다. 그럼에도 불구하고, Ig에 대한 그의 더 높은 친화도에 부합하여, CD16V-BB- $\zeta$  수용체는 더 낮은 친화도의 CD16F-BB- $\zeta$  수용체에 의해 유발되는 것보다 유의적으로 더 높은 T 세포 증식 및 ADCC를 유도하였다 (도 11).
- [0250] 이어서, CD16V-BB- $\zeta$ 를 보유하는 T 세포의 기능을 다른 신호전달 특성을 가지는 다른 수용체를 발현하는 T 세포의 것과 비교하였다. 이는 신호전달 능력이 없는 수용체 ("CD16V-말단절단"), 4-1BB는 없지만, CD3 $\zeta$ 는 포함하는 것 ("CD16V- $\zeta$ "), 및 앞서 기술된 것으로서, CD16V을 Fc $\epsilon$ RI $\gamma$ 의 막횡단 및 세포질 도메인과 조합한 수용체 ("CD16V-Fc $\epsilon$ RI $\gamma$ ")를 포함하였다 (도 12). 활성화된 T 세포에서의 레트로바이러스 형질도입 후, 모든 수용체가 고도로 발현되었다 (도 13). 도 14에 제시된 바와 같이, CD16V-BB- $\zeta$ 는 모든 다른 구축물보다 유의적으로 더 높은 활성화, 증식 및 특이적인 세포독성을 유도하였다.
- [0251] *mRNA 전기천공에 의해 CD16V-BB- $\zeta$  수용체의 발현*
- [0252] 상기의 모든 실험에서, CD16V-BB- $\zeta$  발현은 레트로바이러스 형질도입에 의해 실시되었다. 대안적 방법인 mRNA의 전기천공 또한 ADCC 능력을 T 림프구에 부여할 수 있는지 여부를 시험하였다. 2명의 공여자로부터 얻은 활성화된 T 림프구를 전기천공시키고, 높은 발현율을 얻었는데: 전기천공 후 24시간 경과하였을 때, T 림프구의 55% 내지 82%가 CD16+가 되었다 (도 15A). 두번째 공여자에서는 3일째 수용체 발현 또한 시험하였는데, 수용체 발현이 43%일 때, 발현이 72 내지 96시간 동안 지속된, 또 다른 수용체를 이용한 이전 실험의 것과 유사한 결과였다. ADCC는 CD16V-BB- $\zeta$  mRNA로 전기천공된 T 림프구에서 활성화되었고: 리툭시맙의 존재하에서, 80% 라모스 세포는 2:1의 E:T 비율에서 4시간 경과 후 사멸한 반면, mRNA 부재하에 전기천공된 세포는 효과가 없었다 (도 15B).
- [0253] 문헌 [Kudo et al., *Cancer Res.* 2014 Jan 1;74(1):93-103] (상기 문헌의 내용은 본원에서 참조로 포함된다) 또한 참조할 수 있다.
- [0254] **논의**
- [0255] 본원에서는 ADCC를 발휘할 수 있는 능력을 T 림프구에 부여하는 키메라 수용체 개발을 기술한다. 종양 세포에 결합한 항체가 CD16V-BB- $\zeta$  수용체에 결속하였을 때, T 세포 활성화가 일어나고, 증식이 지속되며, 항체에 의해 표적화된 암 세포에 대한 특이적인 세포독성이 일어난다. CD16V-BB- $\zeta$  T 림프구는 B 세포 림프종, 유방암 및 위암, 신경모세포종 및 골육종 뿐만 아니라, 원발성 CLL 세포를 비롯한, 매우 다양한 종양 세포 유형에 대하여 고도한 세포독성을 보였다. 세포독성은 전반적으로 표적 세포에 결합한 특이적인 항체의 존재에 의존하였고; 비결합 항체는 비특이적인 세포독성을 일으키지 않거나, 또는 세포 결합된 항체의 세포독성에 영향을 미치지 않았다. CD16V-BB- $\zeta$  T 세포는 또한 상기 미세환경의 공지된 면역억제 효과와 상관 없이, 중간엽 세포층 상에서 배양되었을 때, CLL 세포를 사멸시켰다. 또한, 리툭시맙 주입된 CD16V-BB- $\zeta$  T 림프구는 면역결핍 마우스에서 생착된 B 세포 림프종 세포를 근절시켰고, 신경모세포종 세포가 생착된 마우스에서 항-GD2 항체 존재하에 상당한 항-종양 활성을 보였다. 요약컨대, CD16V-BB- $\zeta$ 를 발현하는 T 세포는 시험관내 및 생체내에서 강력한 ADCC를 발휘하였다.
- [0256] Ig의 Fc 부위에 대한 CD16의 친화성은 ADCC의 중요한 결정 요인이며, 따라서, 항체 면역요법에 대한 임상 반응에 영향을 준다. 이러한 이유로, 예를 들어, 글리코조작에 의해, Fc $\gamma$ R에 대한 Fc 단편의 친화도를 추가로 증진시키고자 하는 상당한 노력이 진행되고 있다. 본 개시내용의 키메라 수용체를 구축하기 위해, V158 다형성 (서열식별번호: 65)를 포함하는 FCGR3A (CD16) 유전자를 한 예로 선택하였다. 상기 변이체는 Ig에 대하여 더

높은 결합 친화도를 가지는 수용체를 코딩하며, 우수한 ADCC를 매개하는 것으로 밝혀져 있다. 실제로, 더욱 일반적인 F158 변이체를 함유하는 동일한 키메라 수용체와의 측별 비교(side-to-side comparison)에서, CD16V-BB- $\zeta$ 가 유의적으로 더 높은, 인간 Ig Fc에 결합할 수 있는 능력을 가졌고, 더욱 활발한 증식 및 세포독성을 유도하였으며, 키메라 항원 수용체 기능에서 친화성 역할에 대하여 다른 최근 연구의 결과를 초래하였다. 현 "제2 세대" 키메라 수용체는 자극 분자를 공동 자극 분자를 조합하여 신호전달을 증강시키고, 활성화 유도된 아폽토시스를 막는다. 그러므로, CD16 V158을 CD3  $\zeta$  및 4-1BB (CD137)에 의해 구성된 자극 분자 탠덤과 함께 조합하였다. 실제로, CD16V-BB- $\zeta$  수용체는 CD3  $\zeta$  단독의 것을 통해 작용하는 수용체, 또는 Fc  $\epsilon$  RI  $\gamma$ 의 것보다 현저히 더 우수한 T 세포 활성화, 증식 및 세포독성을 유도하였다.

[0257] 종양 세포의 표면 상의 항원을 인식하고, 자극 신호를 전달할 수 있는 수용체를 발현하는 유전적으로 변형된 T 세포의 임상적 잠재능이 임상 시험의 결과에 의해 점점 더 계속해서 입증되고 있다. 무엇보다도 특히, 바이러스 형질도입에 의해 CD19 또는 CD20에 대한 키메라 항원 수용체를 발현하는 자가 T 림프구를 받은 B 세포 악성 종양 환자에서 유의적인 종양 축소 및/또는 완전한 관해가 보고되었다. 상기 전략법을 다른 종양으로 확장하는 것은 또 다른 키메라 항원 수용체 구축물 개발, 및 규제 요건에 따른 대규모 형질도입 조건 최적화를 비롯하, 상당한 노력을 포함한다. 이와 관련하여, 본원에 기술된 CD16V-BB- $\zeta$  수용체는 하나의 단일 수용체가 다중의 암 세포 유형에 대해 사용될 수 있도록 허용함으로써 T 세포 요법 실행을 촉진시켜야 한다. 이는 또한, 단일 특이성을 가지는 키메라 수용체에 의해 표적화되는 마커가 없는 서브클론에 의해 유도되는 백혈병 재발에 관한 최근 보고에 의해 예시된 바와 같이, 면역회피 기전이 종양에 의해 이용된다면, 궁극적으로 이로울 수 있는 전략법인, 다중 항원의 동시 표적화를 허용하여야 한다. 항체 유도 세포독성은, 항체 투여의 간단한 중단에 의해 요구될 경우에는 언제나, 중단되어야 한다. CD16V-BB- $\zeta$ 를 발현하는 T 세포는 오직 표적 세포에 결합된 항체에 의해서만 활성화되기 때문에, 가용성 면역글로불린은 주입된 T 세포에 대해서는 어떤 자극도 일으키지 않아야 한다. 본원에서 입증된 바와 같이, mRNA 전기천공은 수용체를 매우 효과적으로 발현시킬 수 있다.

[0258] 항체 요법이 다수의 암 서브유형에 대한 표준 치료법이 되어 왔으며; 그의 임상적 효능은 매개 Fc 수용체의 결속을 통해 ADCC를 일으킬 수 있는 그의 능력에 의해 측정된다. ADCC의 주요 이펙터는 NK 세포이지만, 암 환자에서는 그의 기능이 손상될 수 있다. 예를 들어, HER2를 과다발현하는 위암 세포의 트라스투주맙 매개 ADCC는 조기 질환 환자 또는 건강한 공여자로부터 얻은 샘플을 이용하여 수득한 것과 비교하였을 때, 위암 환자 및 진행성 질환 환자로부터 얻은 말초 혈액 단핵 세포를 이용한 경우에 유의적으로 더 낮았다. 또한, 반응은 NK 세포 억제성 수용체 및 그의 리간드의 유전자형을 비롯한, 다른 인자에 의해 영향을 받을 수도 있다. 본원에서 제시하는 결과는, CD16V-BB- $\zeta$  수용체가 유전적으로 조작된 자가 T 세포의 주입이 ADCC를 유의적으로 증강시켜야 한다는 것을 제안한다. 조합된 CD3  $\zeta$ /4-1BB 신호전달 또한 T 세포 증식을 유발하는 바, 종양 부위에 활성화된 T 세포가 축적되어야 하며, 이는 그의 활성을 추가로 강화시킬 수 있다. CD16V-BB- $\zeta$  수용체는, 혈액 수집에서부터 CD16V-BB- $\zeta$ -발현 세포의 주입까지 단지 몇시간 밖에 소요되지 않는 바, 따라서, 임상적 적용에 매우 적합화된 방법인 mRNA 전기천공에 의해 활성화된 T 림프구에서 뿐만 아니라, 휴지 말초 혈액 단핵구 세포에서도 발현될 수 있다.

#### 0259] 실시예 2. 다양한 키메라 수용체의 구축

[0260] 키메라 수용체 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 2, 서열식별번호: 3, 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5, 서열식별번호: 6, 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 9, 서열식별번호: 10, 서열식별번호: 11, 및 서열식별번호: 14를 코딩하는 핵산 서열을 벡터 pVAX1의 HindIII 및 XbaI 부위로 클로닝하였다. 제한 엔도뉴클레아제 XbaI로 분해하여 DNA 벡터를 선형화하고, T7 RNA 폴리미라제를 사용하여 RNA로 전사시켰다. 이어서, RNA를 셀스크립트(CellsCript)로부터 입수한 스크립트캡 캡핑 엔자임(criptCap Capping Enzyme) 및 스크립트캡(criptCap) 2'-0-메틸트랜스파라제를 이용하여 그의 5'-단부에서 효소적으로 캡핑하여 캡(Cap) 1 구조를 수득하고, 폴리-A 폴리미라제를 사용하여 그의 3'-단부에서 폴리-아데닐화시켰다. 생성된 mRNA를 인비트로겐 네온(Neon) 전기천공 시스템을 사용하여 저캣 세포 내로 전기천공시키고, 10% 우테아 혈청을 포함하는 RPMI-1640 배지 중 37°C에서 6 hr 동안 성장시켰다.

[0261] 이어서, 배지 중의 전기천공된 세포를 CD20-특이 항체 리툭산 (10  $\mu$ g/mL)과 함께 37°C에서 30 min 동안 인큐베이션시켰다. 세포를 수거하고, 유세포 분석용 완충제 (FC 완충제; Ca2+ 및 Mg2+ 무함유 DPBS, 0.2% 우혈청 알부민, 0.2% Na3)로 2회에 걸쳐 세척하고, PE-표지된 항-CD16 항체 또는 항-CD32 항체 (서열식별번호: 6의 경우)로 염색하여 키메라 수용체 발현을 검출하거나, 또는 PE-표지된 염소-항-인간 항체로 염색하여 결합된 리툭산을 검출하였다. 염색된 세포는 유세포 분석법에 의해 분석하였다. PE-표지된 항-CD16 또는 항-CD32 항체를 사용하여 모든 구축물로부터의 키메라 수용체 단백질을 검출하였고, 평균 형광 값 범위는 36,000 내지

537,000였다. U구축물 1 (서열식별번호: 1)이 최고 발현 수준을 나타내었다.

[0262] 도 16 (패널 A 내지 C)은 서열식별번호: 1 mRNA로 전기천공된 세포 및 모의-전기천공된 세포에 결합하는 리툭산에 대한 유세포 분석 데이터를 보여주는 것이다. 모의-전기천공된 세포는 2% 미만인 것과 비교하였을 때, 서열식별번호: 1을 코딩하는 mRNA로 전기천공된 세포 중 95% 초과의 세포가 염소-항-인간 항체로 염색되었으며, 이는 저캣 세포의 표면 상에서 발현된 키메라 수용체가 리툭산에 결합할 수 있었다는 것을 나타낸다 (도 16A 및 16B). PE-표지된 염소-항-인간 항체로 염색하였을 때, 서열식별번호: 1 mRNA-전기천공된 세포의 형광 값의 중앙값은 모의-전기천공된 세포의 형광 값의 중앙값보다 대략 700배 정도 더 높았다 (도 16C, 하기 표 8). 서열식별번호: 2, 서열식별번호: 3, 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5, 서열식별번호: 6, 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 9, 서열식별번호: 10, 서열식별번호: 11, 및 서열식별번호: 14에 대해서도 유사한 분석을 수행하였다. PE-표지된 염소-항-인간 항체로 염색하였을 때, 상기 구축물에 대한 키메라 수용체 mRNA로 전기천공된 세포의 형광 값의 중앙값은 모의-전기천공된 세포의 형광 값의 중앙값보다 대략 14 내지 680배 정도 더 높았고 (하기 표 8), 이는 저캣 세포의 표면 상에서 발현된 상기 키메라 수용체 단백질 모두가 리툭산에 결합할 수 있었다는 것을 나타낸다.

[0263] 본 실험은 키메라 수용체 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 2, 서열식별번호: 3, 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5, 서열식별번호: 6, 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 9, 서열식별번호: 10, 서열식별번호: 11, 및 서열식별번호: 14 모두 저캣 세포에서 발현되었고, 이들은 모두 CD20-특이 항체 리툭산에 결합하였다는 것을 시사하였다.

[0264] <표 8>

[0265] 키메라 수용체 구축물에 대한 활성 실험에서의 키메라 수용체의 리툭산에의 결합, 및 CD25 및 CD69 발현에 대한 상대적인 형광 중앙값

저캣 세포 내로 전기천공된 mRNA	SEQ ID	SEQ ID: 1에 대해 상대적인 변이	리툭산 결합	CD25 발현	CD69 발현
없음	--	--	상대적인 형광 중앙값	상대적인 형광 중앙값	상대적인 형광 중앙값
SEQ ID: 1	1	--	694.7	6.7	69.1
SEQ ID: 2	2	4-1BB TM 도메인	22.4	2.3	10.9
SEQ ID: 3	3	CD28 TM 도메인	77.7	5.1	25.0
SEQ ID: 4	4	CD34 TM 도메인	25.8	3.0	10.6
SEQ ID: 5	5	일반 TM 도메인	14.2	2.4	10.2
SEQ ID: 6	6	CD32 Fc 수용체	682.4	5.4	64.1
SEQ ID: 7	7	CD28 공동자극 도메인	232.7	4.7	35.2
SEQ ID: 8	8	OX40 공동자극 도메인	322.7	5.3	37.6
SEQ ID: 9	9	CD28 + 4-1BB 공동자극 영역	102.4	5.3	25.7
SEQ ID: 10	10	한지 없음	24.0	5.8	13.0
SEQ ID: 11	11	XTEN 한지	55.4	7.6	20.6
SEQ ID: 14	14	CD4 TM 도메인	32.1	4.8	13.0

[0266]

[0267] 실시예 3. 키메라 수용체를 발현하는 세포는 T 세포 활성화 마커를 나타낸다.

[0268] 상기 실시예 2에 개시된 키메라 수용체를 발현하는 저캣 세포를 세포-표면 활성 마커인 CD25 및 CD69의 존재에 대해 모니터링함으로써 활성에 대해 평가하였다. 본 실험을 위해, 저캣 세포를 인비트로겐 네온 전기천공 시스템을 사용하여 mRNA 없이 (모의) 또는 상기 실시예 2에 기술된 키메라 수용체 구축물을 코딩하는 mRNA로 전기천공시키고, 10% FBS를 포함하는 RPMI-1640 배지 중 37°C에서 8 - 9 hr 동안 성장시켰다. 세포를 수거하고, 10% 우태아 혈청, 50 U/mL 폐니실린, 및 50 µg/mL 스트렙토마이신을 포함하는 RPMI-1640 배지로 세척하였다. 상기 세포를, 스트렉스(Streck's) 세포 보존제로 고정된, 세포 표면에 CD20을 발현하는 다우더 표적 세포와 1 대 1 비율로, 및 CD20-특이 항체 리툭산 (10 µg/mL)과 혼합하였다. 상기 혼합물을 10% 우태아 혈청, 50 U/mL 폐니실린, 및 50 µg/mL 스트렙토마이신을 포함하는 RPMI-1640 배지 중 37°C에서 18 - 20 hr 동안 인큐베이션시켰다.

세포를 수거하고, 저켓 세포 상에서 각각 PE-표지된 항-CD7 항체로 염색하여 저켓 세포를 검출하고, APC-표지된 항-CD25 항체 또는 APC-표지된 항-CD69 항체로 염색하여 CD25 및 CD69 발현을 검출하였다. 염색된 세포를 유세포 분석법에 의해 평가하였다.

[0269] CD7 양성 세포를 CD25 및 CD69, 둘 모두의 발현에 대하여 평가하였다. 모의-전기천공 조건하에서는 3% 미만의 CD7 양성 세포가 APC-표지된 항-CD25 항체로 염색된 것과 비교하였을 때, 서열식별번호: 1을 코딩하는 mRNA가 사용된 조건하에서는 45% 초과의 CD7 양성 세포가 염색되었으며, 이는 상기 실험의 조건하에서 키메라 수용체를 발현하지 않는 세포와 비교하였을 때, 상기 수용체를 발현하는 저켓 세포 상에서 CD25 활성 마커의 발현이 증가되었다는 것을 나타낸다 (도 17A 및 17B). CD7 양성 세포를 APC-표지된 항-CD25 항체를 이용한 염색에 대하여 평가하였을 때, 서열식별번호: 1 mRNA 조건하에서의 형광 값의 중앙값은 모의-전기천공된 세포의 형광 값의 중앙값보다 대략 6.7배 정도 더 높았다 (도 17C, 하기 표 8). 모의-전기천공 조건하에서는 대략 46%의 CD7 양성 세포가 APC-표지된 항-CD69 항체로 염색된 것과 비교하였을 때, 서열식별번호: 1을 코딩하는 mRNA가 사용된 조건하에서는 98% 초과의 CD7 양성 세포가 염색되었으며, 이는 상기 실험의 조건하에서 키메라 수용체를 발현하지 않는 세포와 비교하였을 때, 상기 수용체를 발현하는 저켓 세포 상에서 CD69 활성 마커의 발현이 증가되었다는 것을 나타낸다 (도 18A 및 18B). CD7 양성 세포를 APC-표지된 항-CD69 항체를 이용한 염색에 대하여 평가하였을 때, 서열식별번호: 1 mRNA 조건하에서의 형광 값의 중앙값은 모의-전기천공된 세포의 형광 값의 중앙값보다 대략 69배 정도 더 높았다 (도 18C, 하기 표 8).

[0270] 서열식별번호: 2, 서열식별번호: 3, 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 5, 서열식별번호: 6, 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 9, 서열식별번호: 10, 서열식별번호: 11, 및 서열식별번호: 14에 대해서도 유사한 분석을 수행하였다. CD7 양성 세포를 APC-표지된 항-CD25 항체를 이용한 염색에 대하여 평가하였을 때, 세포가 상기 구축물에 대한 키메라 수용체를 발현하는 것인 조건에 대한 형광 값의 중앙값은 모의-전기천공된 세포의 형광 값의 중앙값보다 대략 2.3 내지 7.6배 정도 더 높았고 (하기 표 8), 이는 상기 실험의 조건하에서 키메라 수용체를 발현하지 않는 세포와 비교하였을 때, 상기 각각의 수용체를 발현하는 저켓 세포 상에서 CD25 활성 마커의 발현이 증가되었다는 것을 나타낸다 (하기 표 8). CD7 양성 세포를 APC-표지된 항-CD69 항체를 이용한 염색에 대하여 평가하였을 때, 세포가 상기 구축물에 대한 키메라 수용체를 발현하는 것인 조건에 대한 형광 값의 중앙값은 모의-전기천공된 세포의 형광 값의 중앙값보다 대략 10 내지 64배 정도 더 높았고 (하기 표 8), 이는 상기 실험의 조건하에서 키메라 수용체를 발현하지 않는 세포와 비교하였을 때, 상기 각각의 수용체를 발현하는 저켓 세포 상에서 CD69 활성 마커의 발현이 증가되었다는 것을 나타낸다 (하기 표 8).

[0271] 본 실험은 본 수용체가 CD20-특이 항체인 리툭산 및 CD20을 발현하는 다우리 표적 세포와 상호작용하는 조건하에서 상기 키메라 수용체를 발현하는 저켓 세포가 키메라 수용체를 발현하지 않는 저켓 세포와 비교하였을 때, 활성 마커인 CD25 및 CD69의 증가를 나타낸다는 것을 시사하는 것이다.

[0272] 실시예 4. 키메라 수용체가 저켓 세포 상에서 발현된다

[0273] 키메라 수용체를 코딩하는 mRNA로 전기천공된 저켓 세포를 항-CD $\zeta$  항체를 이용하는 웨스턴 블로트 분석에 의해 키메라 수용체 발현에 대하여 분석하였다. 본 실험을 위해, 저켓 세포를 인비트로겐 네온 전기천공 시스템을 사용하여 mRNA 없이 (모의) 또는 상기 실시예 2에 개시된 구축물을 코딩하는 mRNA로 전기천공시키고, 10% FBS를 포함하는 RPMI-1640 배지 중 37°C에서 8 - 9 hr 동안 성장시켰다. 세포를 수거하고, 포스파타제 및 프로테아제 억제제의 존재하에서 RIPA 완충제 (50 mM 트리스(Tris)-HCl, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1% NP-40, 0.5% 소듐 데옥시콜레이트, pH 7.4)로 용해시켰다. 각 용해물에 대하여, 25  $\mu$ g의 전체 단백질을 4-12% 비스-트리스(Bis-Tris) 폴리아크릴아미드 겔의 한 레인 상에 로딩하였다. 단백질을 PVDF 막으로 옮겨 놓고, 막을 실온에서 1 hr 동안 TBST 완충제 (500 mM 트리스-HCl, 1.5M NaCl, 1% 트윈(Tween)-20, pH 7.4) 중 5% 밀크로 차단하였다. 막을 4°C에서 밤새도록 항-CD $\zeta$  항체로 프로빙하고, TBST 완충제로 3회에 걸쳐 세척하고, 호스래디시-퍼옥시다제-결합 염소-항-인간 2차 항체로 프로빙하였다. 호스래디시 퍼옥시다제 화학발광성 기질을 사용하여 단백질 밴드를 시각화하였다.

[0274] 웨스턴 블로트 실험 결과는 도 19에 제시되어 있다. 항-CD $\zeta$  항체는 CD $\zeta$  세포내 단백질 서열을 함유하는 키메라 수용체 단백질의 C-말단 영역을 검출한다. 모든 키메라 수용체 구축물에 대하여, 전장의 수용체 단백질에 상응하는 밴드가 검출되었다 (레인 2-13). 키메라 수용체 단백질의 이동성은 단백질의 상이한 분자량과 일관된 방식으로 다르게 나타났다.

[0275] 본 결과는 상기 키메라 수용체가 상응하는 mRNA를 이용한 전기천공 이후에 저켓 세포에서 모두 발현되었다는 것을 입증한다.

[0276]

다른 실시양태

[0277]

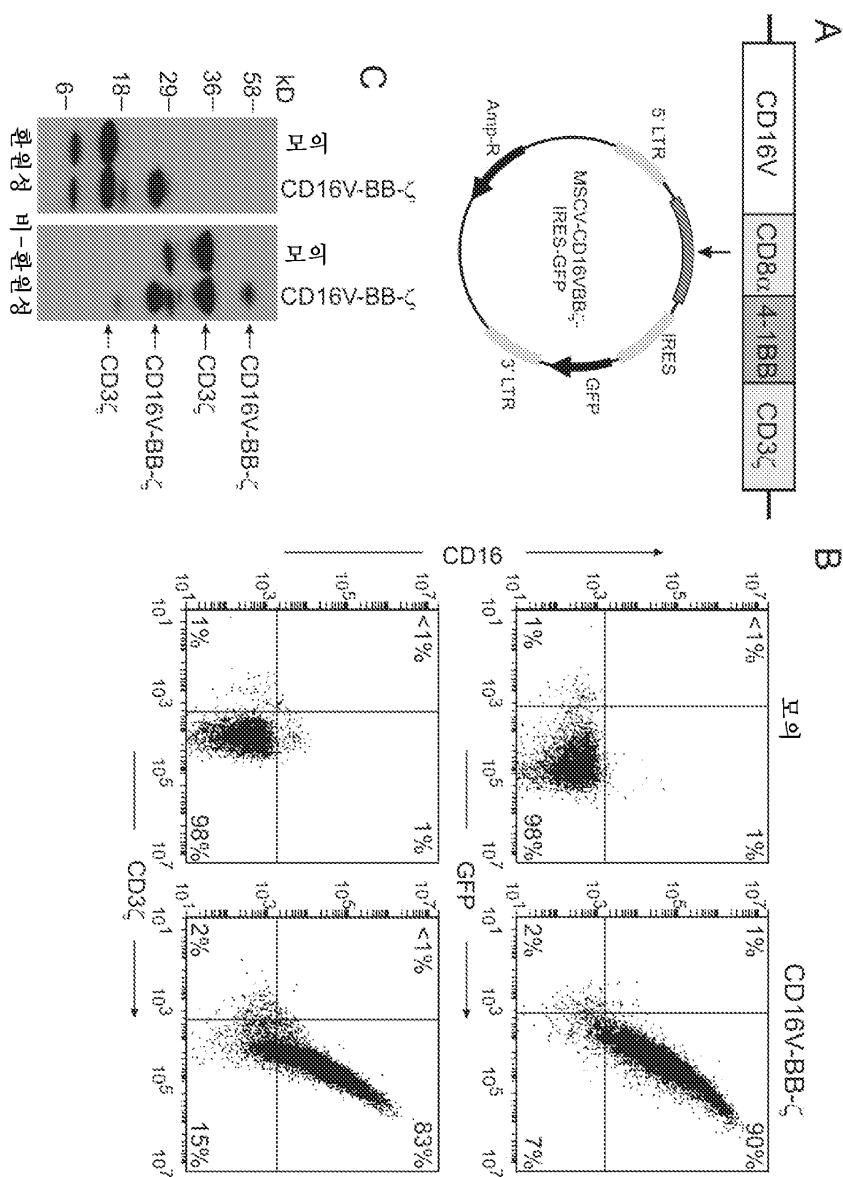
본 명세서에 개시된 특징들은 모두 임의 조합으로 조합될 수 있다. 본 명세서에 개시된 각 특징은 동일하거나, 등가이거나, 또는 유사한 목적을 달성하기 위한 대안적 특징에 의해 대체될 수 있다. 따라서, 달리 명확하게 언급되지 않는 한, 개시된 각 특징은 단지 등가적인 또는 유사한 특징을 나타내는 포괄적 시리즈의 예일 뿐이다.

[0278]

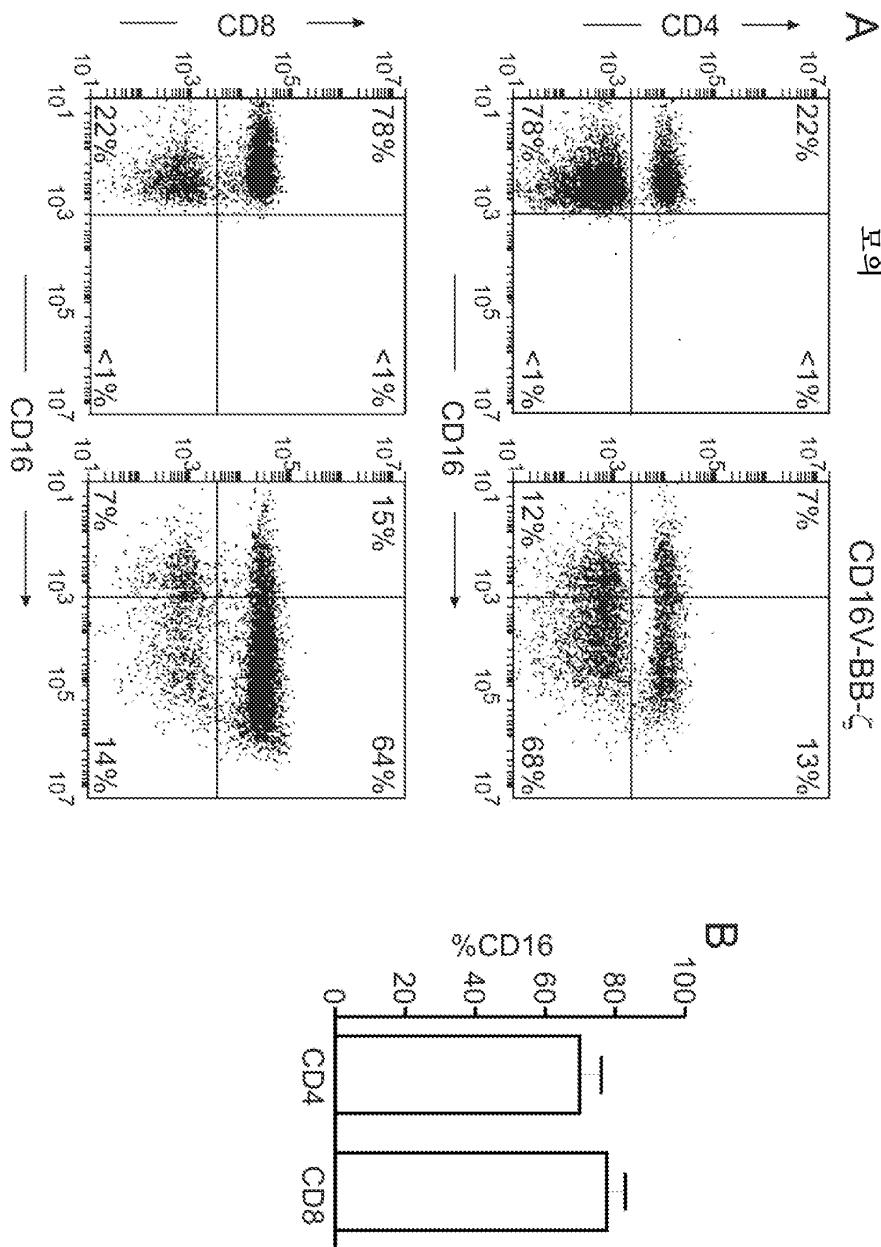
상기 설명으로부터 통상의 기술자는 본 개시내용의 본질적인 특징을 쉽게 확인할 수 있고, 그의 정신 및 범주로부터 벗어남 없이, 본 개시내용을 다양하게 변형 및 수정시킴으로써 다양한 용도 및 조건에 맞게 적합화시킬 수 있다. 따라서, 다른 실시양태 또한 특허청구범위 내에 포함된다.

## 도면

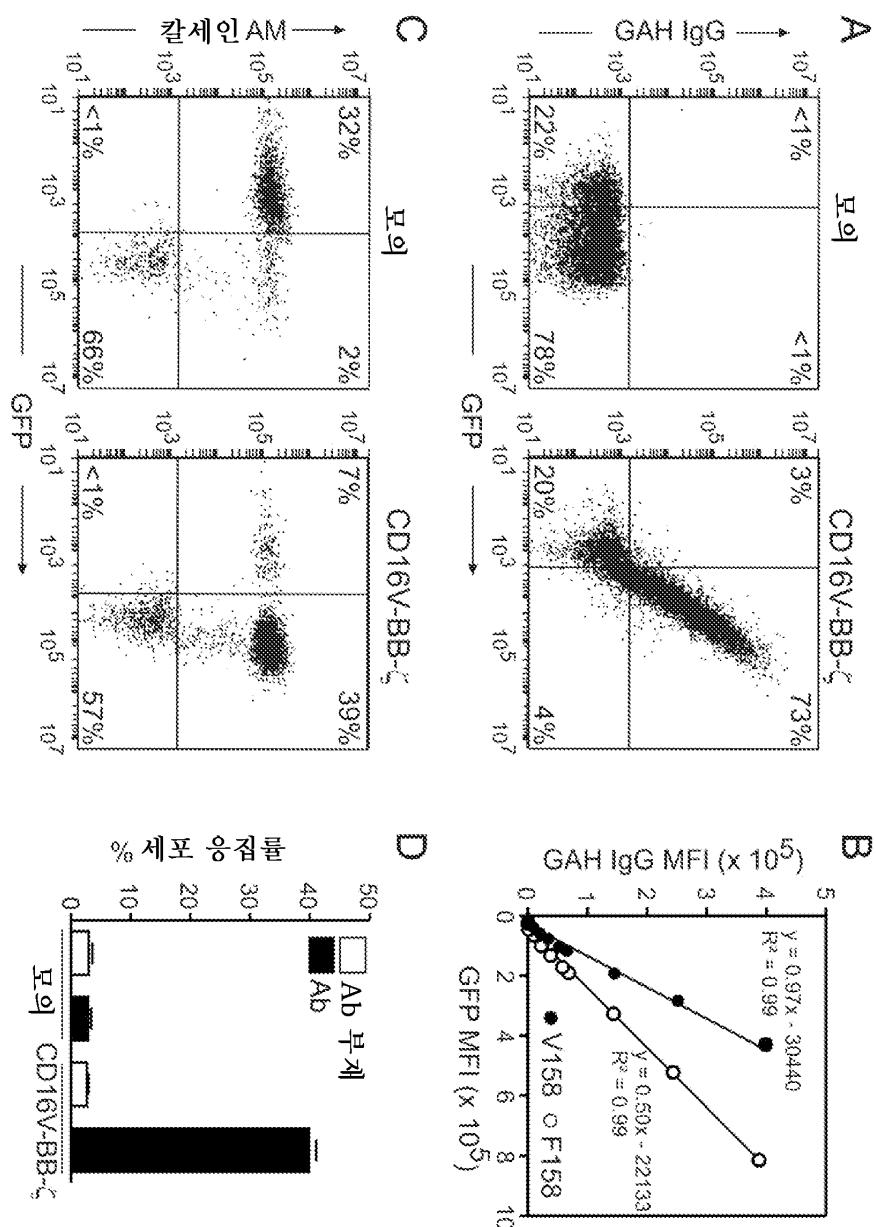
### 도면1



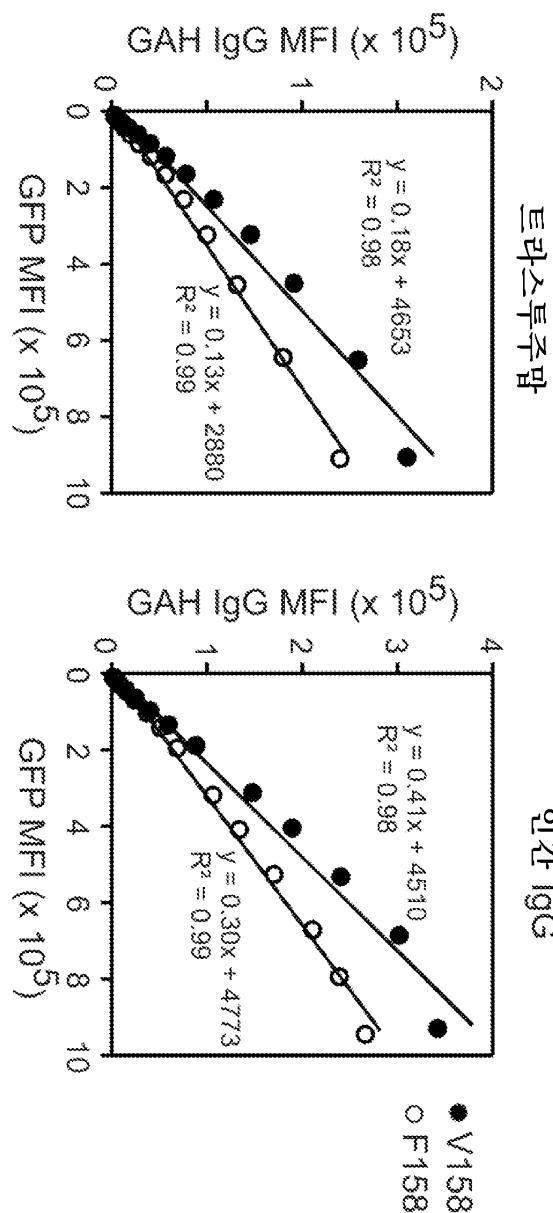
도면2



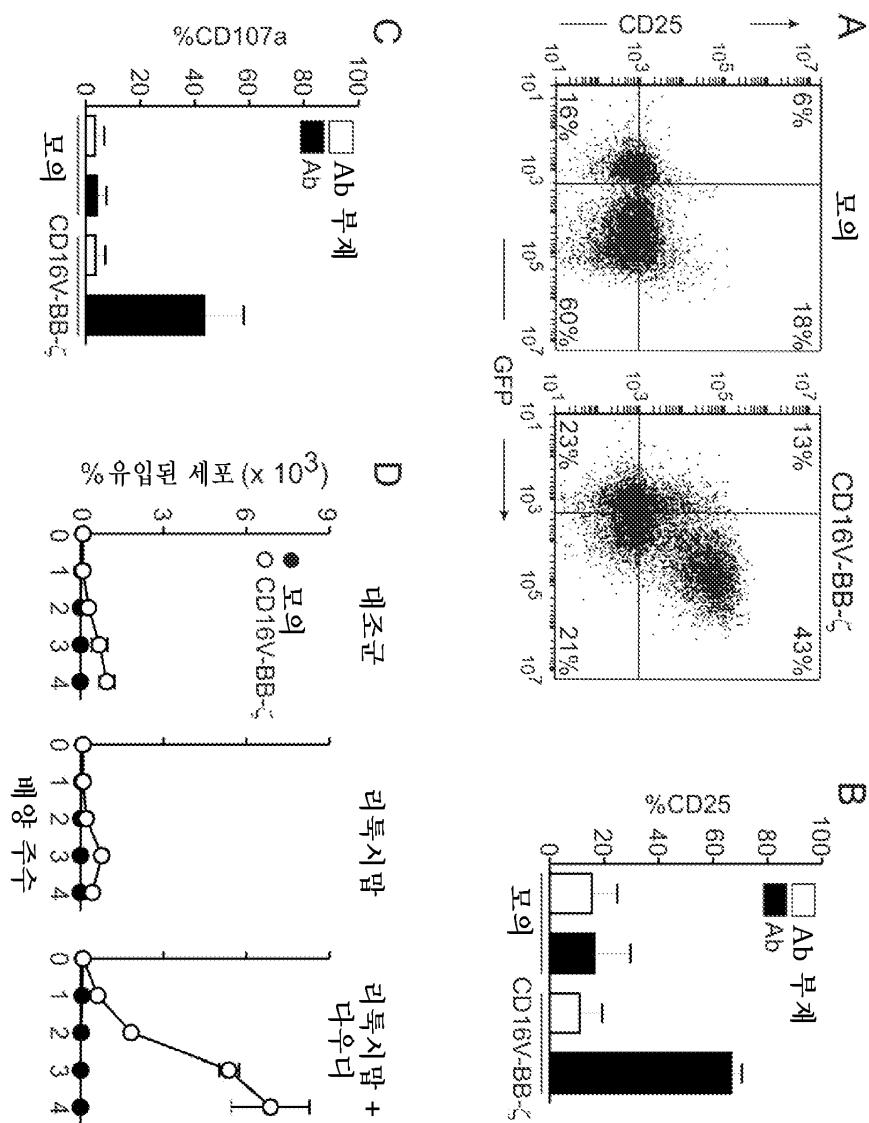
## 도면3



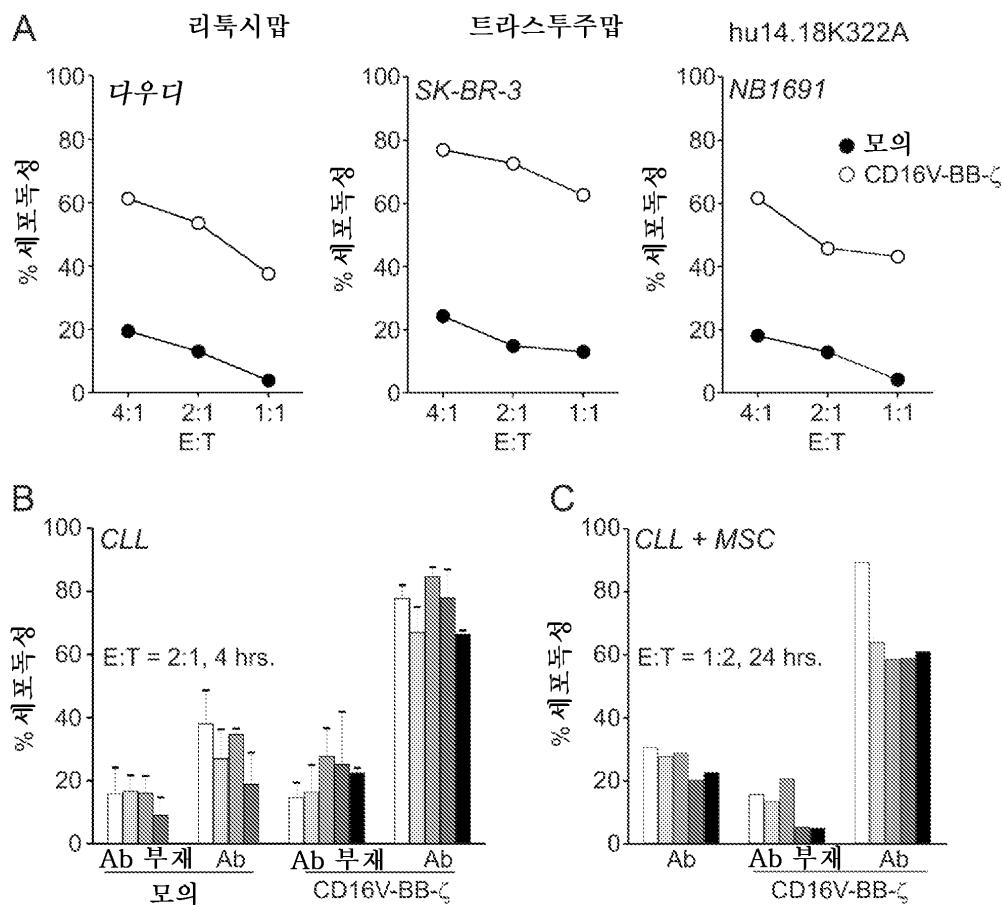
## 도면4



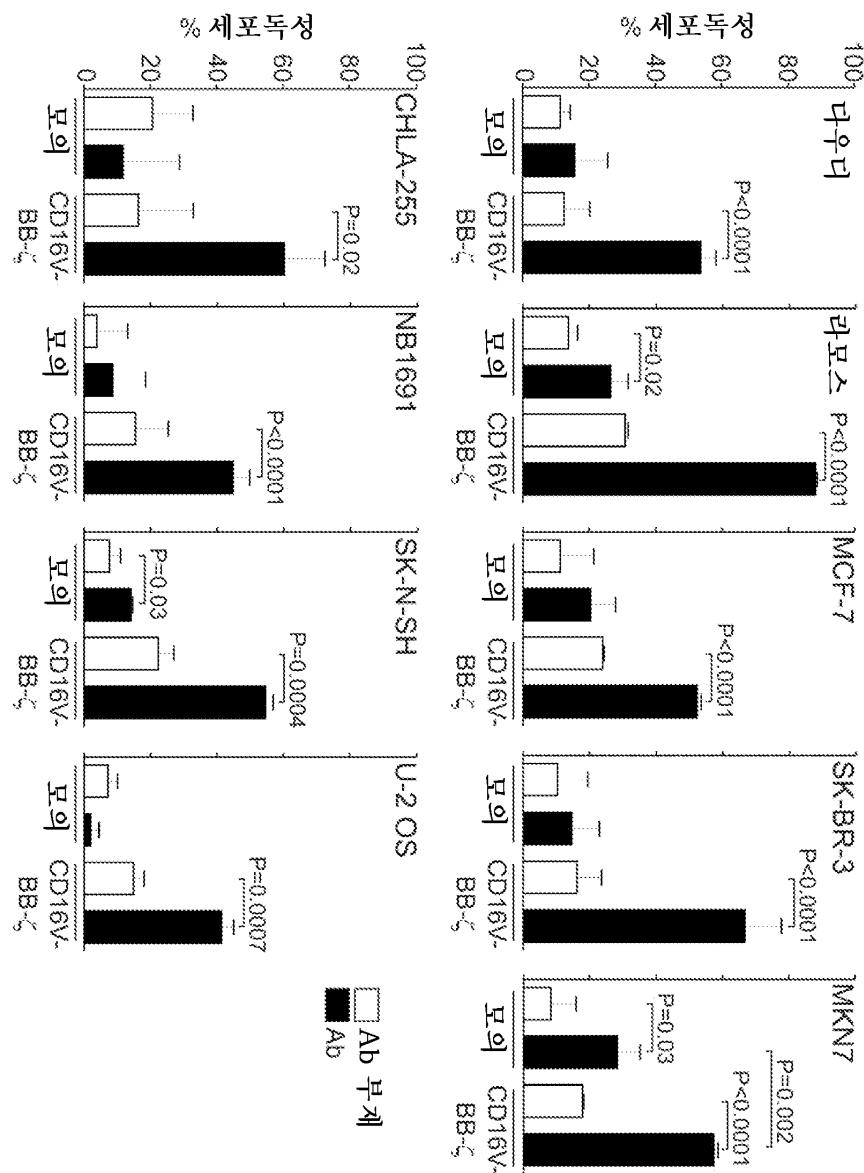
## 도면5



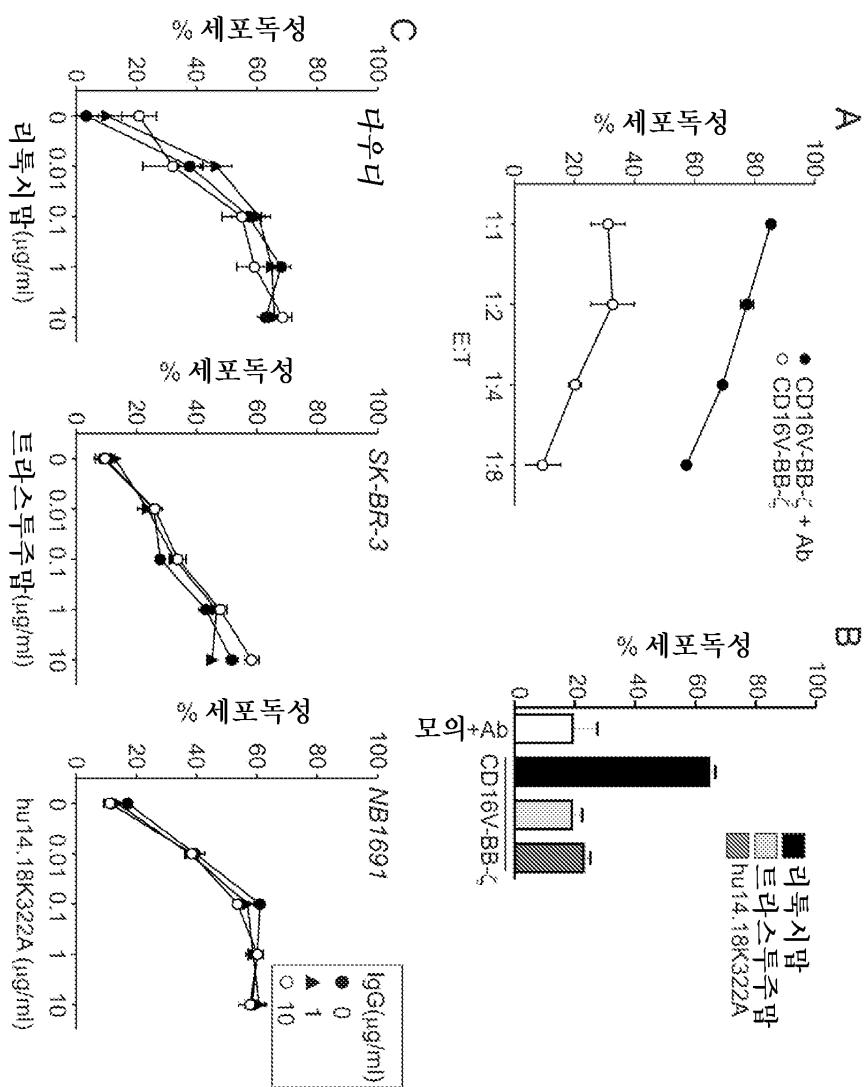
## 도면6



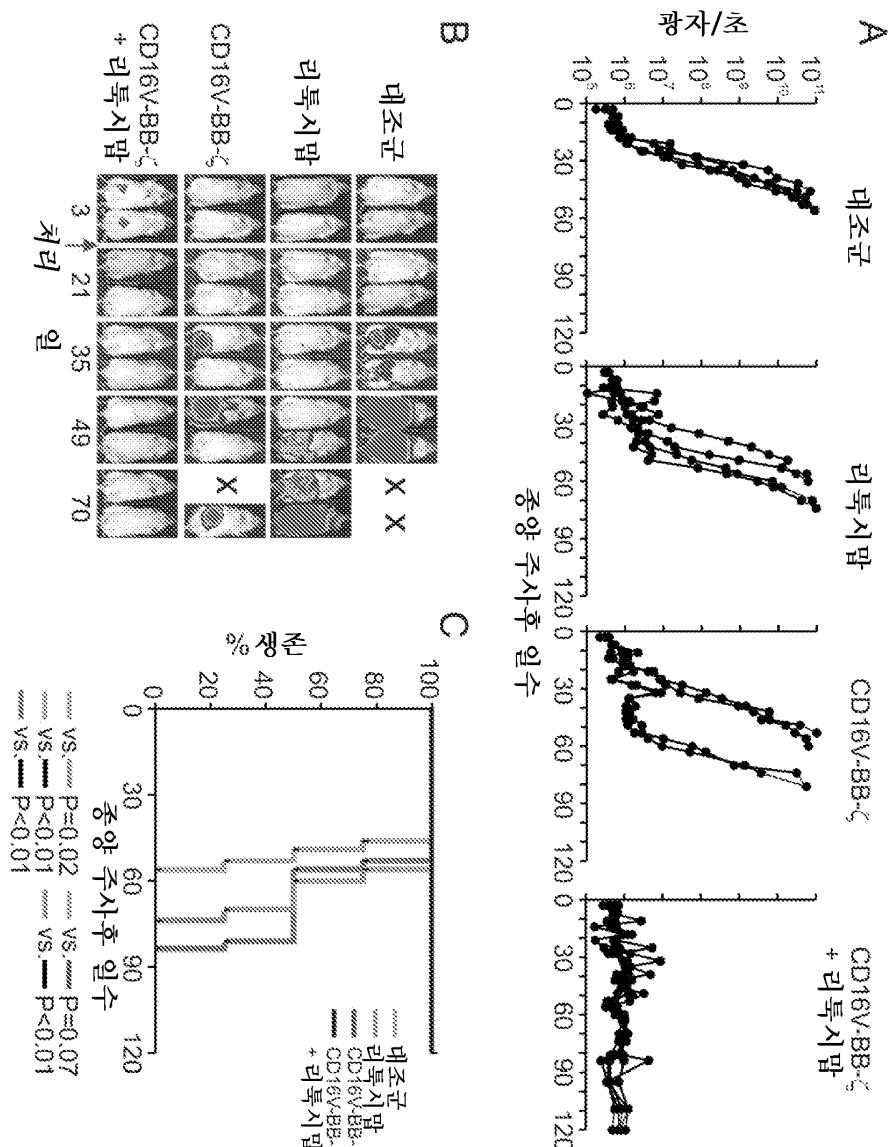
## 도면7



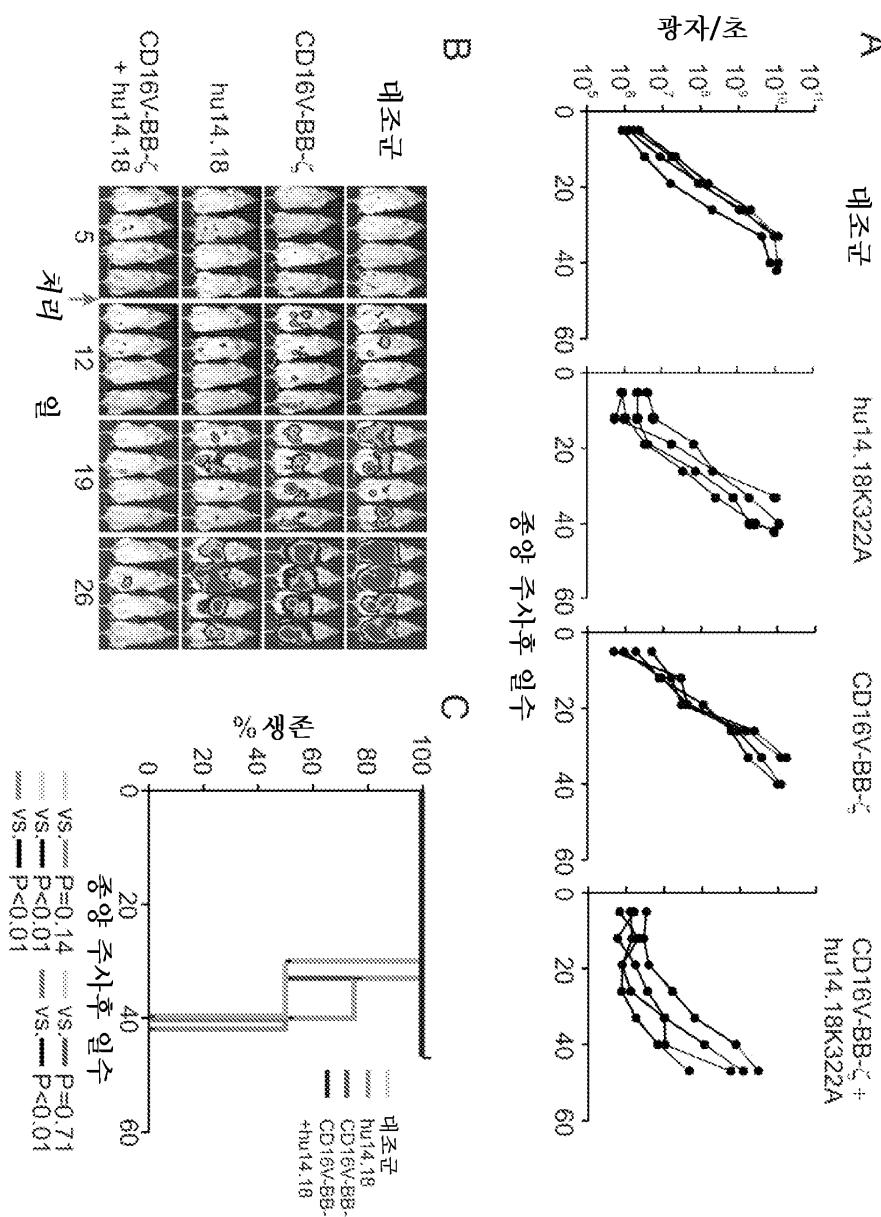
## 도면8



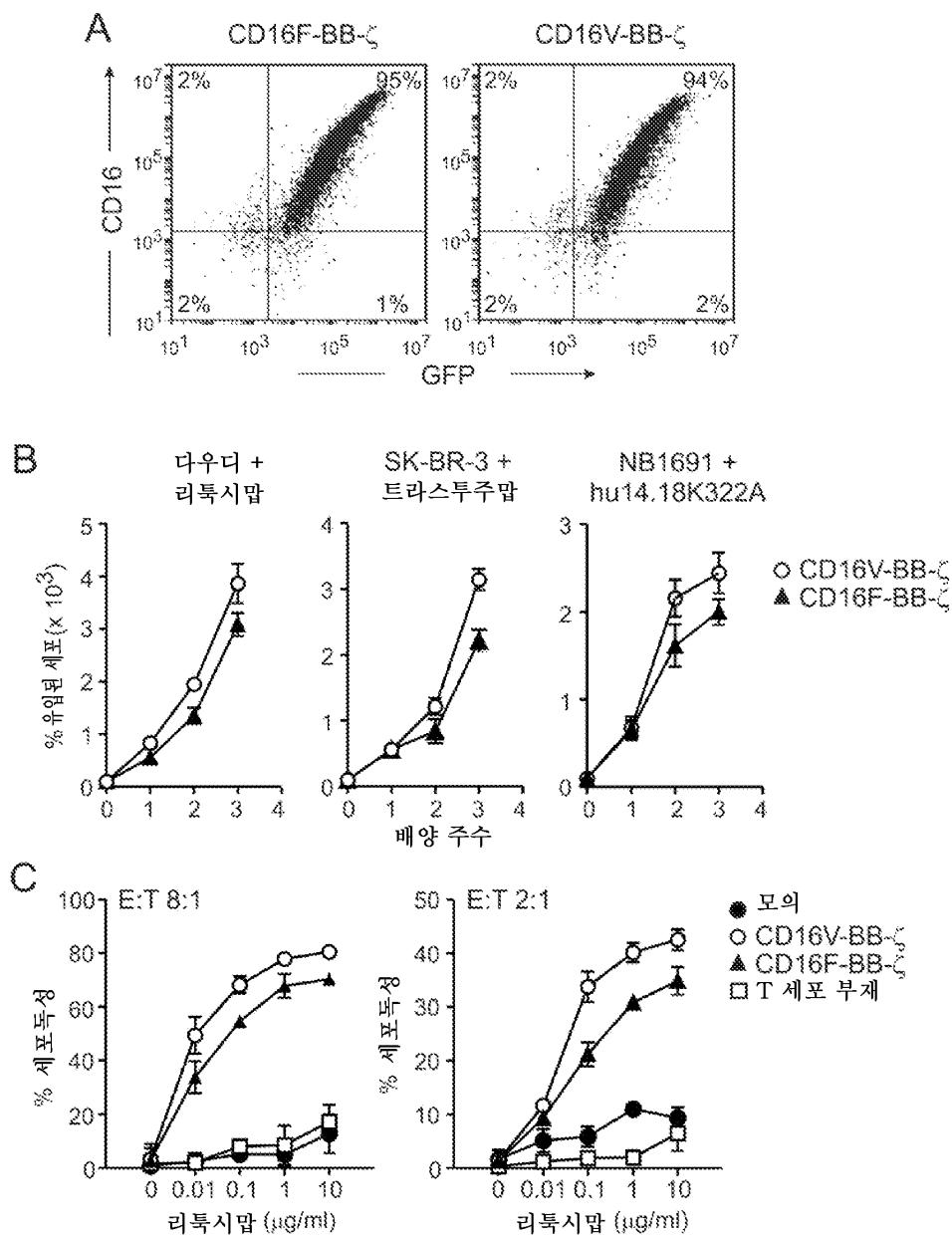
도면9



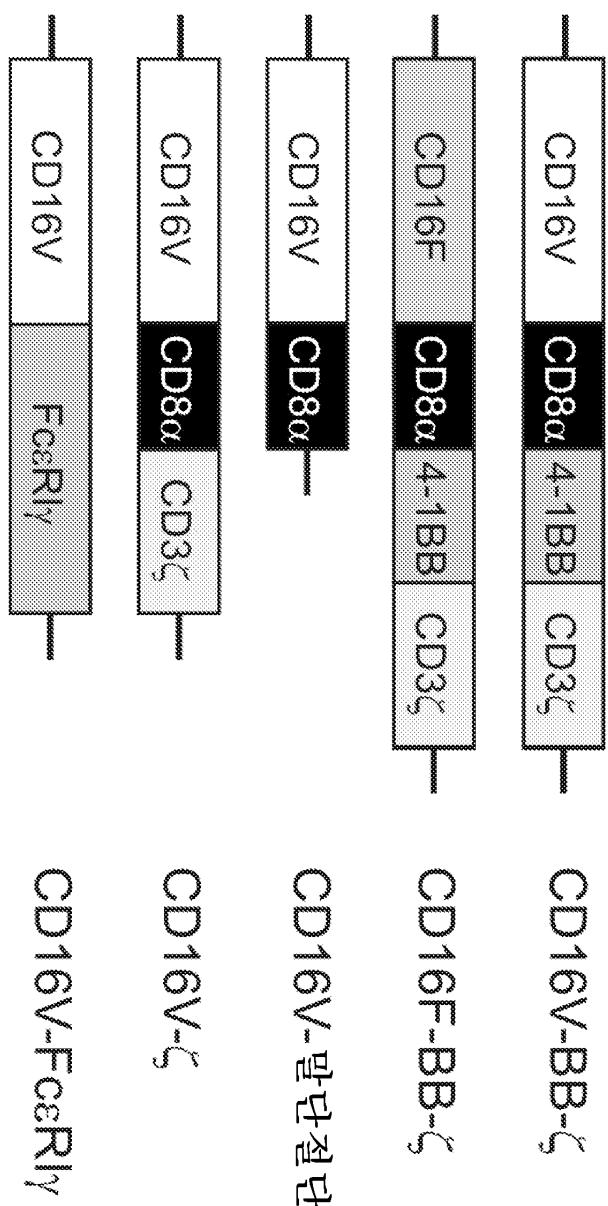
도면10



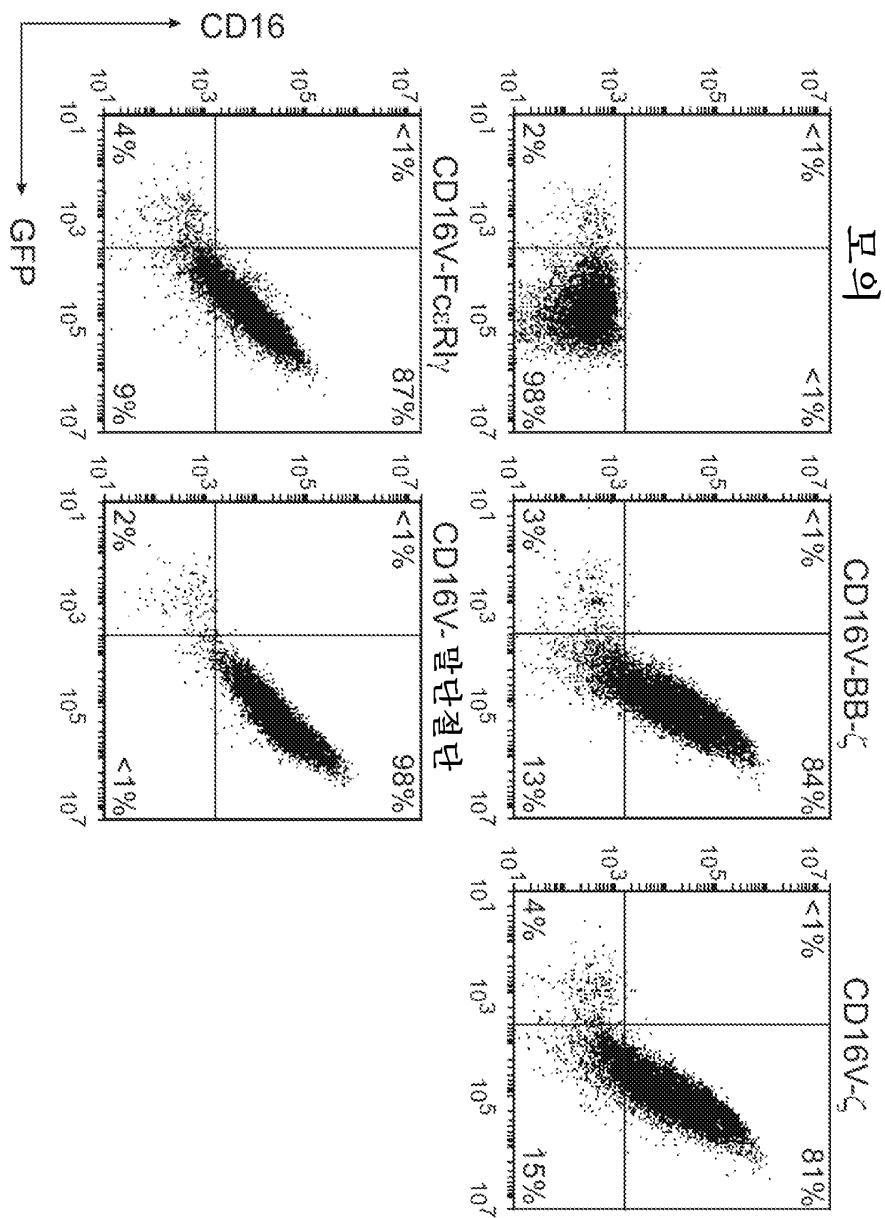
## 도면11



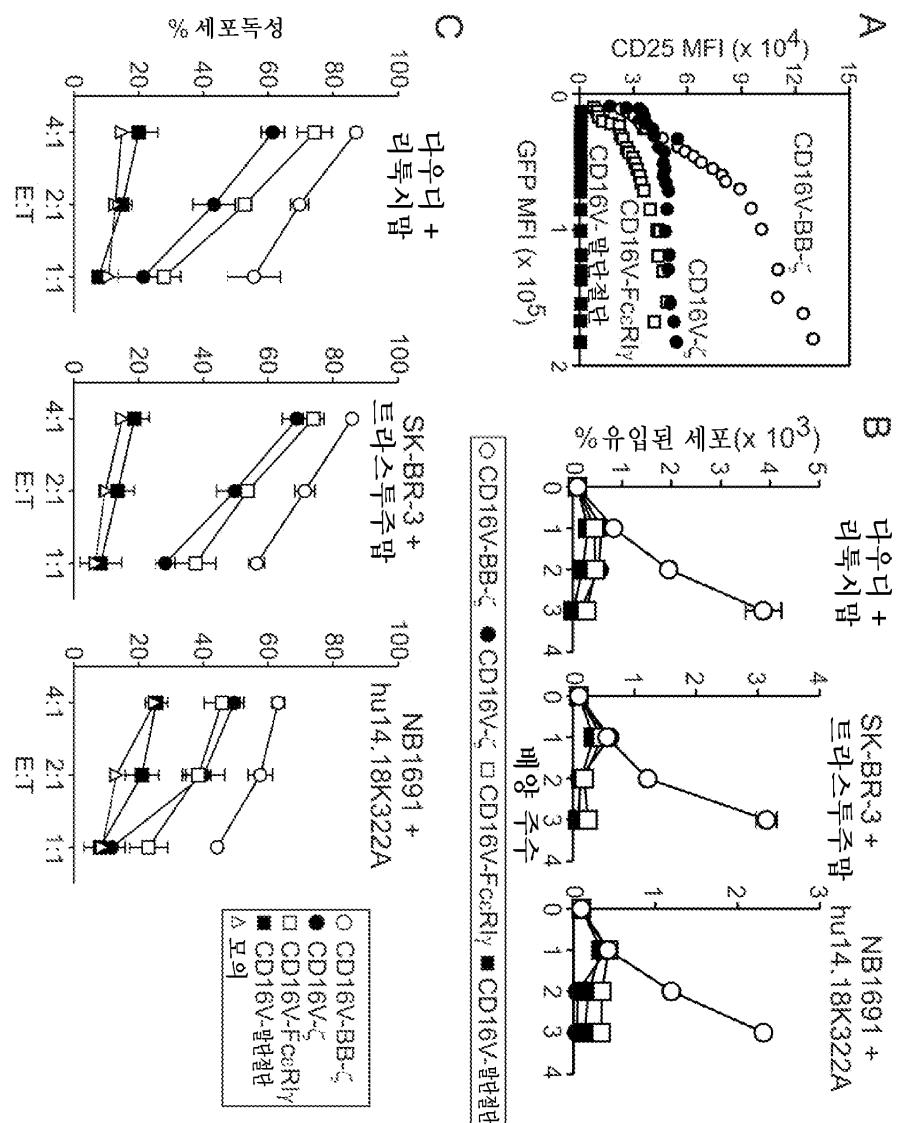
도면12



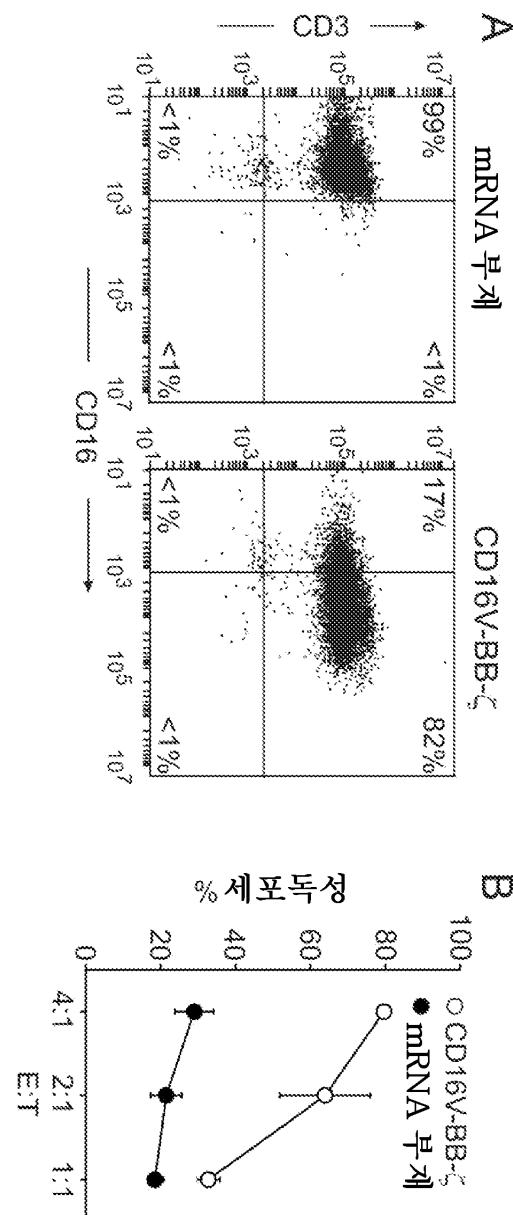
도면13



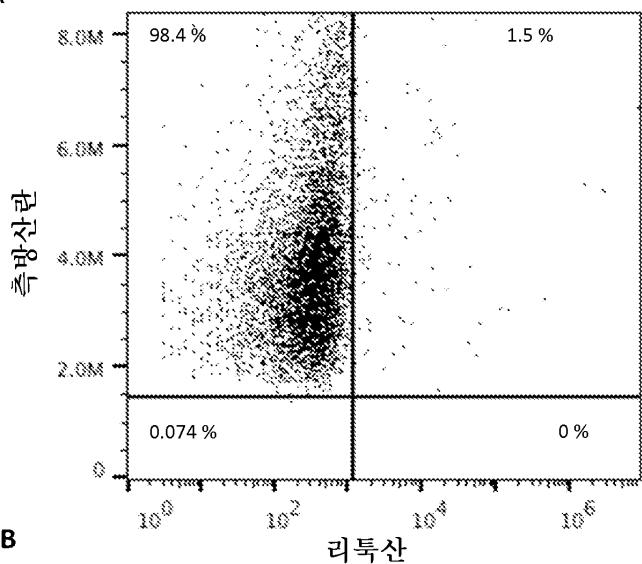
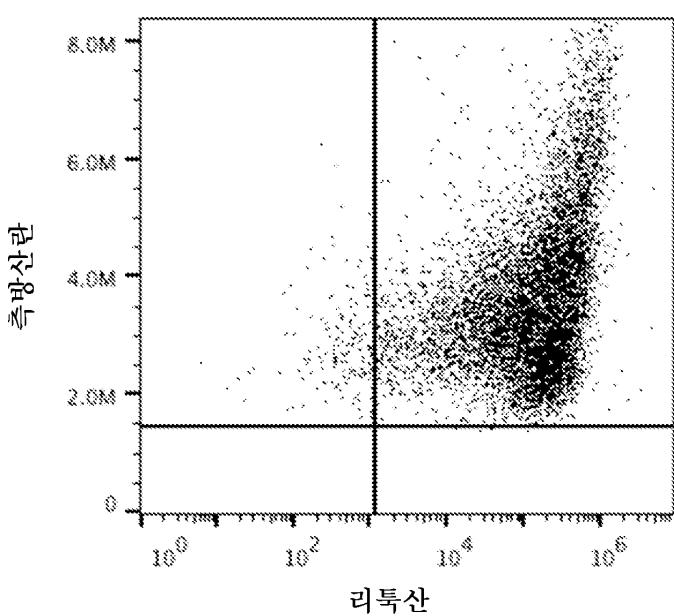
## 도면14



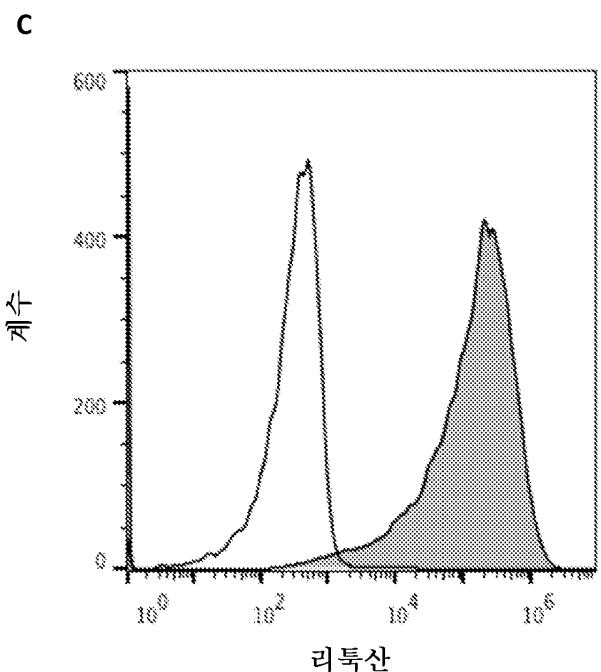
## 도면15



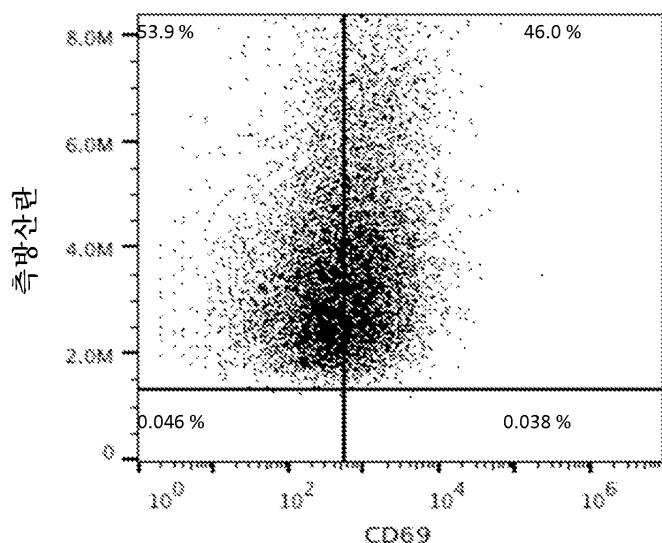
## 도면16ab

**A****B**

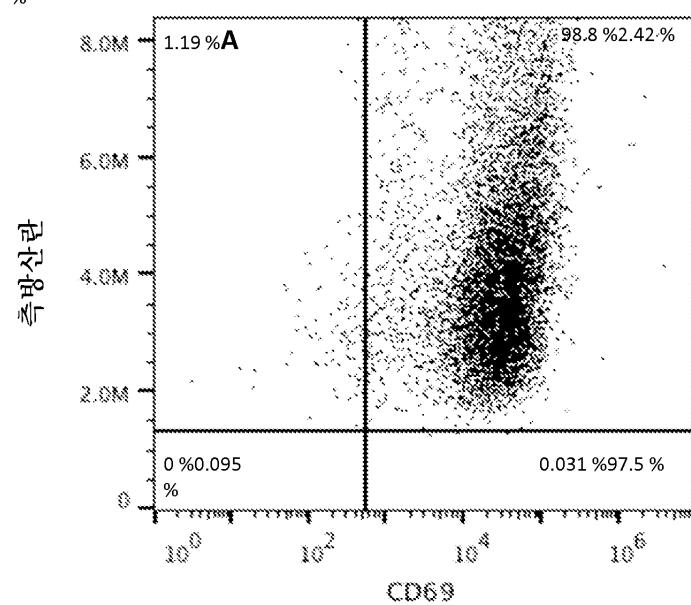
도면16c



## 도면17ab

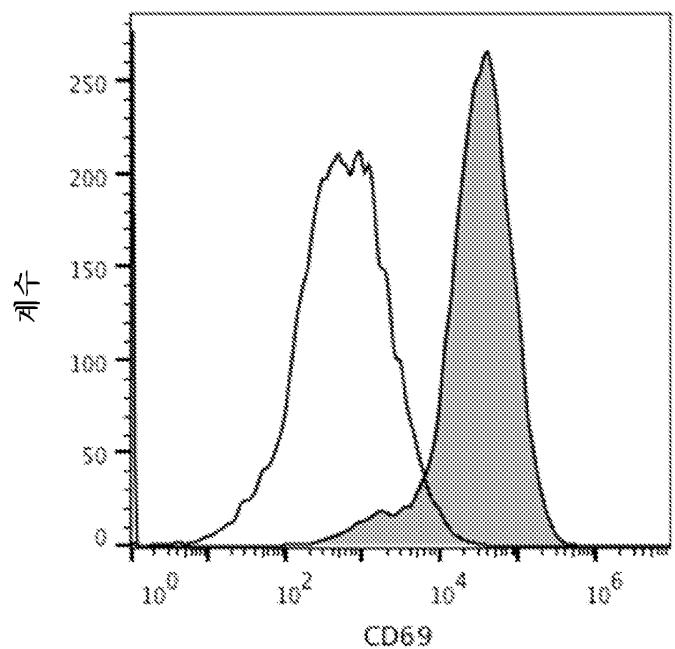
**A****B0.011**

%

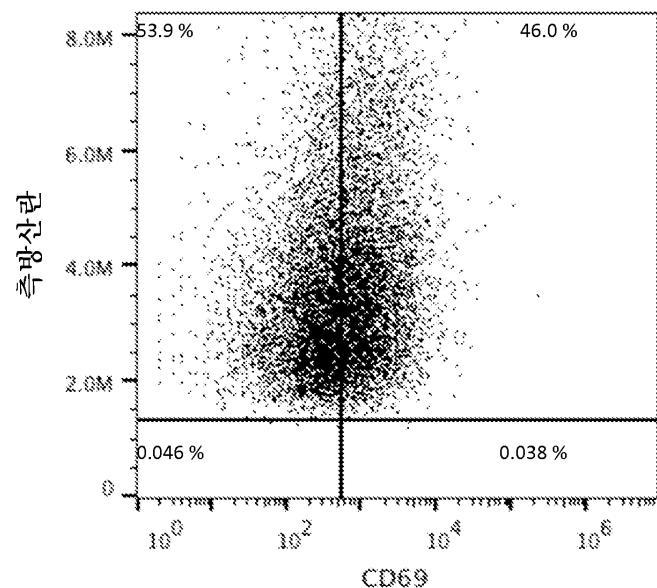
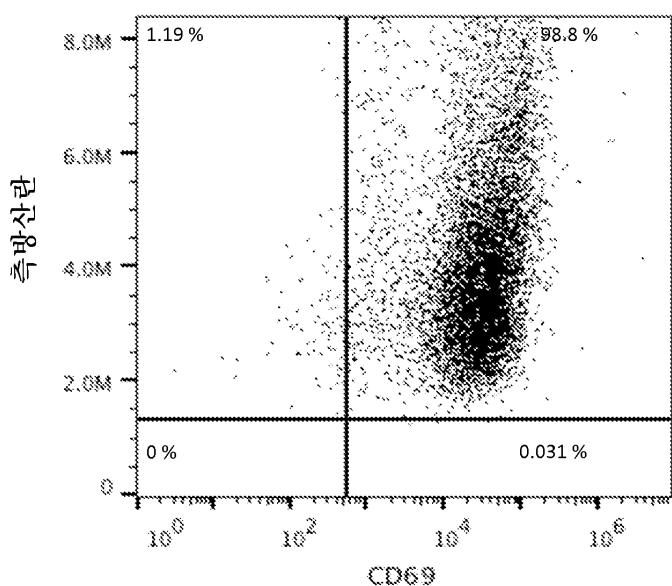


도면17c

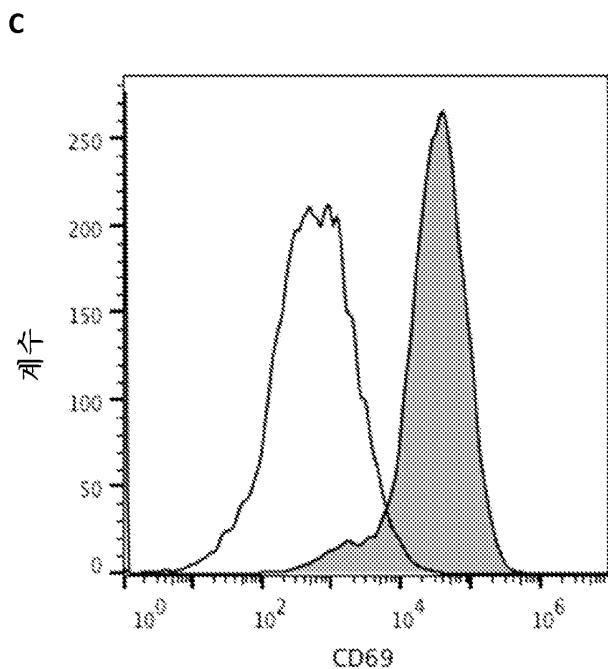
C



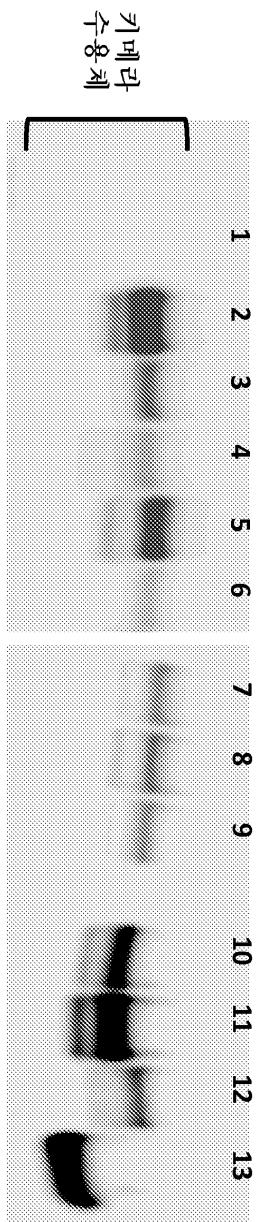
## 도면18ab

**A****B**

도면18c



도면19



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Unum Therapeutics

<120> CHIMERIC RECEPTORS AND USES THEREOF IN IMMUNE THERAPY

<130> U1199.7000W000

<140> Not Yet Assigned

<141> Concurrently Herewith

<150> US 62/047,916

<151> 2014-09-09

<160> 87

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 436

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 1

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20	25	30
----	----	----

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65	70	75	80
----	----	----	----

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85	90	95
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115	120	125
-----	-----	-----

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130	135	140
-----	-----	-----

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

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

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

165	170	175
-----	-----	-----

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

245 250 255

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu

260 265 270

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys

275 280 285

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr

290 295 300

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg

340 345 350

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu

355 360 365

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn

370 375 380

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met

385 390 395 400

Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

405 410 415

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala

420	425	430
Leu Pro Pro Arg		
435		
<210> 2		
<211> 442		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Polypeptide		
<400> 2		
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu		
1	5	10
		15
His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val		
20	25	30
Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val		
35	40	45
Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln		
50	55	60
Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe		
65	70	75
		80
Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr		
85	90	95
Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly		
100	105	110
Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro		
115	120	125
Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val		
130	135	140
Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser		
145	150	155
		160
Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe		
165	170	175
Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn		

180	185	190
Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe		
195	200	205
Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro		
210	215	220
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys		
225	230	235
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala		
245	250	255
Cys Asp Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu		
260	265	270
Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly		
275	280	285
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met		
290	295	300
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe		
305	310	315
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg		
325	330	335
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn		
340	345	350
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg		
355	360	365
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro		
370	375	380
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala		
385	390	395
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys His		
405	410	415
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp		
420	425	430

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

435 440

<210> 3

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 3

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20 25 30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

245 250 255

Cys Asp Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr

260 265 270

Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys

275 280 285

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

290 295 300

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

305 310 315 320

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg

325 330 335

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn

340 345 350

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

355 360 365

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro

370 375 380

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala

385 390 395 400

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His

405 410 415

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

420 425 430

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

435 440

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 436

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 4

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20 25 30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
  
 Cys Asp Leu Ile Ala Leu Val Thr Ser Gly Ala Leu Leu Ala Val Leu  
 260 265 270  
 Gly Ile Thr Gly Tyr Phe Leu Met Asn Arg Lys Arg Gly Arg Lys Lys  
 275 280 285  
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr  
 290 295 300  
 Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly  
 305 310 315 320  
  
 Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 325 330 335  
 Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg  
 340 345 350  
 Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu  
 355 360 365  
 Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
  
 Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala  
 420 425 430  
 Leu Pro Pro Arg  
 435

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 436

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 5

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20 25 30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195	200	205
Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro		
210	215	220
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys		
225	230	235
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala		
245	250	255
Cys Asp Leu Leu Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala Ala Leu Leu Ala		
260	265	270
Leu Leu Ala Ala Leu Leu Ala Arg Ser Lys Lys Arg Gly Arg Lys Lys		
275	280	285
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr		
290	295	300
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly		
305	310	315
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala		
325	330	335
Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg		
340	345	350
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu		
355	360	365
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn		
370	375	380
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met		
385	390	395
Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly		
405	410	415
Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala		
420	425	430
Leu Pro Pro Arg		
435		

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 428

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 6

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Ala Ala Ala Pro Pro Lys Ala Val Leu Lys

20 25 30

Leu Glu Pro Pro Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu Asp Ser Val Thr Leu

35 40 45

Thr Cys Gln Gly Ala Arg Ser Pro Glu Ser Asp Ser Ile Gln Trp Phe

50 55 60

His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Phe

65 70 75 80

Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys Gln Thr Gly Gln

85 90 95

Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val Leu Ser Glu Trp Leu

100 105 110

Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Met

115 120 125

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

130 135 140

Phe Gln Asn Gly Lys Ser Gln Lys Phe Ser His Leu Asp Pro Thr Phe

145 150 155 160

Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr

165 170 175

Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Phe Ser Ser Lys Pro Val Thr Ile Thr

180 185 190

Val Gln Val Pro Ser Met Gly Ser Ser Ser Pro Met Gly Thr Thr Thr

195 200 205

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro

210 215 220

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

260 265 270

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro

275 280 285

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys

290 295 300

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe

305 310 315 320

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

325 330 335

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

340 345 350

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys

355 360 365

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

370 375 380

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys

385 390 395 400

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr

405 410 415

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

420 425

<210> 7

<211> 435

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 7

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20 25 30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

225	230	235	240
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala			
245	250	255	
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu			
260	265	270	
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Ser Lys Arg Ser Arg			
275	280	285	
Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro			
290	295	300	
Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala			
305	310	315	320
Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr			
325	330	335	
Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg			
340	345	350	
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met			
355	360	365	
Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu			
370	375	380	
Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys			
385	390	395	400
Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu			
405	410	415	
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu			
420	425	430	
Pro Pro Arg			
435			
<210> 8			
<211> 436			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic Polypeptide			

&lt;400&gt; 8

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20 25 30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu  
 260 265 270  
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Ala Leu Tyr Leu Leu Arg  
 275 280 285  
 Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly Gly  
 290 295 300  
 Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser Thr  
 305 310 315 320  
 Leu Ala Lys Ile Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 325 330 335  
 Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg  
 340 345 350  
 Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu  
 355 360 365  
 Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
 Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala  
 420 425 430  
 Leu Pro Pro Arg  
 435  
 <210> 9  
 <211> 477  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Polypeptide  
 <400> 9

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20 25 30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

245	250	255
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu		
260	265	270
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Ser Lys Arg Ser Arg		
275	280	285
Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro		
290	295	300
Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala		
305	310	315
Tyr Arg Ser Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln		
325	330	335
Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser		
340	345	350
Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys		
355	360	365
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln		
370	375	380
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu		
385	390	395
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg		
405	410	415
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met		
420	425	430
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly		
435	440	445
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp		
450	455	460
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
465	470	475
<210> 10		
<211> 391		

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 10

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20 25 30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

210	215	220
Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly		
225	230	235
Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val		
245	250	255
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu		
260	265	270
Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp		
275	280	285
Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn		
290	295	300
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg		
305	310	315
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly		
325	330	335
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu		
340	345	350
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu		
355	360	365
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His		
370	375	380
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
385	390	
<210> 11		
<211> 436		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Polypeptide		
<400> 11		
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu		
1	5	10

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20	25	30
----	----	----

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65	70	75	80
----	----	----	----

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85	90	95
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115	120	125
-----	-----	-----

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130	135	140
-----	-----	-----

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

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

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

165	170	175
-----	-----	-----

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180	185	190
-----	-----	-----

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195	200	205
-----	-----	-----

Pro Pro Gly Tyr Gln Gly Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr

210	215	220
-----	-----	-----

Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser

245	250	255
-----	-----	-----

Pro Thr Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu

260	265	270
-----	-----	-----

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys

275	280	285
-----	-----	-----

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr

290	295	300
-----	-----	-----

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly

305	310	315
-----	-----	-----

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

325	330	335
-----	-----	-----

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg

340	345	350
-----	-----	-----

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu

355	360	365
-----	-----	-----

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn

370	375	380
-----	-----	-----

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met

385	390	395
-----	-----	-----

400

Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

405	410	415
-----	-----	-----

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala

420	425	430
-----	-----	-----

Leu Pro Pro Arg

435	440	445
-----	-----	-----

<210> 12

<211> 435

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 12

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20	25	30
----	----	----

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65	70	75	80
----	----	----	----

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85	90	95
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115	120	125
-----	-----	-----

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130	135	140
-----	-----	-----

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

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

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

165	170	175
-----	-----	-----

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180	185	190
-----	-----	-----

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195	200	205
-----	-----	-----

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210	215	220
-----	-----	-----

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

245	250	255
-----	-----	-----

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu

260	265	270
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Ser Lys Arg Ser Arg		
275	280	285
Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro		
290	295	300
Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala		
305	310	315
Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr		
325	330	335
Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg		
340	345	350
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met		
355	360	365
Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu		
370	375	380
Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys		
385	390	395
400		
Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu		
405	410	415
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu		
420	425	430
Pro Pro Arg		
435		
<210> 13		
<211> 477		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Polypeptide		
<400> 13		
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu		
1	5	10

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20 25 30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

245 250 255

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu

260	265	270
-----	-----	-----

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Arg Ser Lys Arg Ser Arg

275	280	285
-----	-----	-----

Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro

290	295	300
-----	-----	-----

Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

Tyr Arg Ser Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln

325	330	335
-----	-----	-----

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser

340	345	350
-----	-----	-----

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys

355	360	365
-----	-----	-----

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln

370	375	380
-----	-----	-----

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

385	390	395	400
-----	-----	-----	-----

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg

405	410	415
-----	-----	-----

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met

420	425	430
-----	-----	-----

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly

435	440	445
-----	-----	-----

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp

450	455	460
-----	-----	-----

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

465	470	475
-----	-----	-----

<210> 14

<211> 437

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 14

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20 25 30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Met Ala Leu Ile Val Leu Gly Gly Val Ala Gly Leu Leu Leu  
 260 265 270  
 Phe Ile Gly Leu Gly Ile Phe Phe Cys Val Arg Lys Arg Gly Arg Lys  
 275 280 285  
 Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr  
  
 290 295 300  
 Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu  
 305 310 315 320  
 Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro  
 325 330 335  
 Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly  
 340 345 350  
 Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro  
  
 355 360 365  
 Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr  
 370 375 380  
 Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly  
 385 390 395 400  
 Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln  
 405 410 415  
 Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln  
  
 420 425 430  
 Ala Leu Pro Pro Arg  
 435  
 <210> 15  
 <211> 436  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 15

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20 25 30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Met Ala Leu Ile Val Leu Gly Gly Val Ala Gly Leu Leu Leu  
 260 265 270  
 Phe Ile Gly Leu Gly Ile Phe Phe Cys Val Arg Arg Ser Lys Arg Ser  
 275 280 285  
 Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly  
 290 295 300  
 Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala  
 305 310 315 320  
 Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 325 330 335  
 Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg  
 340 345 350  
 Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu  
 355 360 365  
 Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
 Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala  
 420 425 430  
 Leu Pro Pro Arg  
 435  
 <210> 16  
 <211> 436  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Polypeptide  
 <400> 16

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln  
 50 55 60  
 Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

245	250	255
Cys Asp Leu Cys Tyr Ile Leu Asp Ala Ile Leu Phe Leu Tyr Gly Ile		
260	265	270
Val Leu Thr Leu Leu Tyr Cys Arg Leu Lys Lys Arg Gly Arg Lys Lys		
275	280	285
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr		
290	295	300
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly		
305	310	315
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala		
325	330	335
Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg		
340	345	350
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu		
355	360	365
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn		
370	375	380
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met		
385	390	395
Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly		
405	410	415
Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala		
420	425	430
Leu Pro Pro Arg		
435		
<210> 17		
<211> 436		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Polypeptide		
<400> 17		
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu		

1	5	10	15
His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val			
20	25	30	
Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val			
35	40	45	
Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln			
50	55	60	
Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe			
65	70	75	80
Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr			
85	90	95	
Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly			
100	105	110	
Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro			
115	120	125	
Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val			
130	135	140	
Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser			
145	150	155	160
Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe			
165	170	175	
Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn			
180	185	190	
Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe			
195	200	205	
Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro			
210	215	220	
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys			
225	230	235	240
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala			
245	250	255	

Cys Asp Leu Leu Leu Ile Leu Leu Gly Val Leu Ala Gly Val Leu Ala  
 260 265 270

Thr Leu Ala Ala Leu Leu Ala Arg Ser Lys Lys Arg Gly Arg Lys Lys  
 275 280 285

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

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly  
 305 310 315 320

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 325 330 335

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg  
 340 345 350

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu  
 355 360 365

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn  
 370 375 380

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met  
 385 390 395 400

Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly  
 405 410 415

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala  
 420 425 430

Leu Pro Pro Arg  
 435

<210> 18

<211> 436

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 18

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30  
 Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln  
 50 55 60  
 Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Thr Leu Gly Leu Leu Val Ala Gly Val Leu Val Leu Leu

260	265	270
Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His Leu Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys		
275	280	285
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr		
290	295	300
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly		
305	310	315
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala		
325	330	335
Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg		
340	345	350
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu		
355	360	365
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn		
370	375	380
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met		
385	390	395
Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly		
405	410	415
Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala		
420	425	430
Leu Pro Pro Arg		
435		
<210> 19		
<211> 436		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Polypeptide		
<400> 19		
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu		
1	5	10
His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val		

20	25	30
Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val		
35	40	45
Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln		
50	55	60
Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe		
65	70	75
Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr		
85	90	95
Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly		
100	105	110
Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro		
115	120	125
Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val		
130	135	140
Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser		
145	150	155
Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe		
165	170	175
Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn		
180	185	190
Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe		
195	200	205
Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro		
210	215	220
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys		
225	230	235
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala		
245	250	255
Cys Asp Val Ser Phe Cys Leu Val Met Val Leu Leu Phe Ala Val Asp		
260	265	270

Thr Gly Leu Tyr Phe Ser Val Lys Thr Asn Lys Arg Gly Arg Lys Lys

275 280 285

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr

290 295 300

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg

340 345 350

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu

355 360 365

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn

370 375 380

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met

385 390 395 400

Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

405 410 415

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala

420 425 430

Leu Pro Pro Arg

435

<210> 20

<211> 436

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 20

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20 25 30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

245 250 255

Cys Asp Val Ala Ala Ile Leu Gly Leu Gly Leu Val Leu Gly Leu Leu

260 265 270

Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala Leu Tyr Lys Arg Gly Arg Lys Lys

275

280

285

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr

290

295

300

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly

305 310 315 320

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

325

330

335

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg

340

345

350

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu

355

360

365

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn

370

375

380

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met

385 390 395 400

Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

405

410

415

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala

420

425

430

Leu Pro Pro Arg

435

&lt;210&gt; 21

&lt;211&gt; 436

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 21

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20

25

30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

245 250 255

Cys Asp Leu Cys Tyr Leu Leu Asp Gly Ile Leu Phe Ile Tyr Gly Val

260 265 270

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

275

280

285

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr

290

295

300

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly

305 310 315 320

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

325

330

335

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg

340

345

350

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu

355

360

365

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn

370

375

380

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met

385 390 395 400

Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

405

410

415

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala

420

425

430

Leu Pro Pro Arg

435

&lt;210&gt; 22

&lt;211&gt; 441

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 22

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20

25

30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

245 250 255

Cys Asp Val Met Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile

260 265 270

Thr Gly Gly Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys

275

280

285

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg

290

295

300

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro

305 310 315 320

Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser

325

330

335

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu

340

345

350

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

355

360

365

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln

370

375

380

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr

385 390 395 400

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp

405

410

415

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

420

425

430

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

435

440

&lt;210&gt; 23

&lt;211&gt; 436

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 23

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20

25

30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

245 250 255

Cys Asp Gly Phe Leu Phe Ala Glu Ile Val Ser Ile Phe Val Leu Ala

260 265 270

Val Gly Val Tyr Phe Ile Ala Gly Gln Asp Lys Arg Gly Arg Lys Lys

275

280

285

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr

290

295

300

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly

305 310 315 320

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

325

330

335

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg

340

345

350

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu

355

360

365

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn

370

375

380

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met

385 390 395 400

Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

405

410

415

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala

420

425

430

Leu Pro Pro Arg

435

&lt;210&gt; 24

&lt;211&gt; 437

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 24

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20

25

30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

245 250 255

Cys Asp Gly Ile Ile Val Thr Asp Val Ile Ala Thr Leu Leu Leu Ala

260 265 270

Leu Gly Val Phe Cys Phe Ala Gly His Glu Thr Lys Arg Gly Arg Lys

275

280

285

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr

290

295

300

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu

305 310 315 320

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

325

330

335

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly

340

345

350

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro

355

360

365

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr

370

375

380

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly

385 390 395 400

Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln

405

410

415

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln

420

425

430

Ala Leu Pro Pro Arg

435

&lt;210&gt; 25

&lt;211&gt; 435

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 25

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20

25

30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

245 250 255

Cys Asp Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe

260 265 270

Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu

275

280

285

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln

290

295

300

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

305 310 315 320

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr

325

330

335

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg

340

345

350

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met

355

360

365

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu

370

375

380

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys

385 390 395 400

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu

405

410

415

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu

420

425

430

Pro Pro Arg

435

&lt;210&gt; 26

&lt;211&gt; 438

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 26

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20

25

30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

245 250 255

Cys Asp Ile Ile Val Ala Val Val Ile Ala Thr Ala Val Ala Ala Ile

260 265 270

Val Ala Ala Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys Arg Lys Lys Arg Gly Arg

275

280

285

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln

290

295

300

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu

305 310 315 320

Glu Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

325

330

335

Pro Ala Tyr Gln Gln Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu

340

345

350

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

355

360

365

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu

370

375

380

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile

385 390 395 400

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr

405

410

415

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met

420

425

430

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

435

&lt;210&gt; 27

&lt;211&gt; 436

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 27

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20

25

30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

245 250 255

Cys Asp Val Leu Phe Tyr Leu Ala Val Gly Ile Met Phe Leu Val Asn

260 265 270

Thr Val Leu Trp Val Thr Ile Arg Lys Glu Lys Arg Gly Arg Lys Lys

275

280

285

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr

290

295

300

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly

305 310 315 320

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

325

330

335

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg

340

345

350

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu

355

360

365

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn

370

375

380

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met

385 390 395 400

Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

405

410

415

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala

420

425

430

Leu Pro Pro Arg

435

&lt;210&gt; 28

&lt;211&gt; 436

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 28

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20

25

30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln  
 50 55 60  
 Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr  
 85 90 95  
  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
 145 150 155 160  
  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Ile Ile Leu Val Gly Thr Ala Val Ile Ala Met Phe Phe  
 260 265 270  
 Trp Leu Leu Leu Val Ile Ile Leu Arg Thr Lys Arg Gly Arg Lys Lys

275

280

285

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr

290

295

300

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly

305 310 315 320

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

325

330

335

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg

340

345

350

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu

355

360

365

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn

370

375

380

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met

385 390 395 400

Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

405

410

415

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala

420

425

430

Leu Pro Pro Arg

435

&lt;210&gt; 29

&lt;211&gt; 432

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 29

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20

25

30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln  
 50 55 60  
 Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr  
 85 90 95  
  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
 145 150 155 160  
  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Leu Gly Trp Leu Cys Leu Leu Leu Pro Ile Pro Leu Ile  
 260 265 270  
 Val Trp Val Lys Arg Lys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile

275                    280                    285

Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp

290                    295                    300

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

305                    310                    315                    320

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly

325                    330                    335

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

340                    345                    350

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

355                    360                    365

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

370                    375                    380

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

385                    390                    395                    400

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala

405                    410                    415

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

420                    425                    430

<210> 30

<211> 436

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 30

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1                    5                    10                    15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20                    25                    30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35                    40                    45

Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln  
 50 55 60  
 Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr  
 85 90 95  
  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
 145 150 155 160  
  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Ala Ile Tyr Cys Ile Gly Val Phe Leu Ile Ala Cys Met  
 260 265 270  
 Val Val Thr Val Ile Leu Cys Arg Met Lys Lys Arg Gly Arg Lys Lys  
 275 280 285  
  
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr

290	295	300
Gln Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly		
305	310	315
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala		
325	330	335
Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg		
340	345	350
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu		
355	360	365
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn		
370	375	380
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met		
385	390	395
Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly		
405	410	415
Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala		
420	425	430
Leu Pro Pro Arg		
435		
<210> 31		
<211> 436		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Polypeptide		
<400> 31		
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu		
1	5	10
His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val		
20	25	30
Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val		
35	40	45
Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln		

50	55	60
Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe		
65	70	75
Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr		
85	90	95
Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly		
100	105	110
Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro		
115	120	125
Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val		
130	135	140
Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser		
145	150	155
Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe		
165	170	175
Cys Arg Gly Leu Phe Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn		
180	185	190
Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe		
195	200	205
Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro		
210	215	220
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys		
225	230	235
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala		
245	250	255
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu		
260	265	270
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys		
275	280	285
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr		
290	295	300

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg

340 345 350

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu

355 360 365

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn

370 375 380

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met

385 390 395 400

Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

405 410 415

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala

420 425 430

Leu Pro Pro Arg

435

<210> 32

<211> 476

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 32

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Asp Thr Thr Lys Ala Val Ile Thr Leu

20 25 30

Gln Pro Pro Trp Val Ser Val Phe Gln Glu Glu Thr Val Thr Leu His

35 40 45

Cys Glu Val Leu His Leu Pro Gly Ser Ser Ser Thr Gln Trp Phe Leu

50 55 60

Asn Gly Thr Ala Thr Gln Thr Ser Thr Pro Ser Tyr Arg Ile Thr Ser  
 65 70 75 80  
 Ala Ser Val Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Arg Gly Leu Ser  
 85 90 95  
  
 Gly Arg Ser Asp Pro Ile Gln Leu Glu Ile His Arg Gly Trp Leu Leu  
 100 105 110  
 Leu Gln Val Ser Ser Arg Val Phe Thr Glu Gly Glu Pro Leu Ala Leu  
 115 120 125  
 Arg Cys His Ala Trp Lys Asp Lys Leu Val Tyr Asn Val Leu Tyr Tyr  
 130 135 140  
 Arg Asn Gly Lys Ala Phe Lys Phe His Trp Asn Ser Asn Leu Thr  
 145 150 155 160  
  
 Ile Leu Lys Thr Asn Ile Ser His Asn Gly Thr Tyr His Cys Ser Gly  
 165 170 175  
 Met Gly Lys His Arg Tyr Thr Ser Ala Gly Ile Ser Val Thr Val Lys  
 180 185 190  
 Glu Leu Phe Pro Ala Pro Val Leu Asn Ala Ser Val Thr Ser Pro Leu  
 195 200 205  
 Leu Glu Gly Asn Leu Val Thr Leu Ser Cys Glu Thr Lys Leu Leu Leu  
 210 215 220  
  
 Gln Arg Pro Gly Leu Gln Leu Tyr Phe Ser Phe Tyr Met Gly Ser Lys  
 225 230 235 240  
 Thr Leu Arg Gly Arg Asn Thr Ser Ser Glu Tyr Gln Ile Leu Thr Ala  
 245 250 255  
 Arg Arg Glu Asp Ser Gly Leu Tyr Trp Cys Glu Ala Ala Thr Glu Asp  
 260 265 270  
 Gly Asn Val Leu Lys Arg Ser Pro Glu Leu Glu Leu Gln Val Leu Gly  
 275 280 285  
  
 Leu Gln Leu Pro Thr Pro Val Trp Phe His Ile Tyr Ile Trp Ala Pro  
 290 295 300  
 Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

305	310	315	320
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro			
325	330	335	
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys			
340	345	350	
Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe			
355	360	365	
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu			
370	375	380	
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp			
385	390	395	400
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys			
405	410	415	
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala			
420	425	430	
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys			
435	440	445	
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr			
450	455	460	
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg			
465	470	475	
<210> 33			
<			
211> 623			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic Polypeptide			
<400> 33			
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu			
1	5	10	15
His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val			
20	25	30	
Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val			

35                    40                    45

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

50                    55                    60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65                    70                    75                    80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85                    90                    95

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

100                    105                    110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115                    120                    125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

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

165                    170                    175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180                    185                    190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195                    200                    205

Pro Pro Gly Tyr Gln Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

210                    215                    220

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

225                    230                    235                    240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

245                    250                    255

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

260                    265                    270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

275                    280                    285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 290 295 300  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 305 310 315 320  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 330 335  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 340 345 350  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 355 360 365  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gln  
 370 375 380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 405 410 415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 420 425 430  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile  
 435 440 445  
 Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val  
 450 455 460  
 Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe  
 465 470 475 480  
 Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly  
 485 490 495  
 Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu Arg  
 500 505 510  
 Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln  
 515 520 525  
 Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp

530	535	540
Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro		
545	550	555
Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp		

565	570	575
Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg		
580	585	590
Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr		
595	600	605
Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
610	615	620
<210> 34		
<211> 510		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		

<220><223> Synthetic Polypeptide		
<400> 34		
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu		
1	5	10
His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val		
20	25	30
Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val		
35	40	45
Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln		

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

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

210 215 220

Pro Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

225 230 235 240

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

245 250 255

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

260 265 270

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

275 280 285

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

290 295 300

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

305 310 315 320

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile Trp

325 330 335

Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile

340 345 350

Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys

355

360

365

Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys

370

375

380

Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val

385 390 395 400

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gln Asn

405

410

415

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val

420

425

430

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg

435

440

445

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys

450

455

460

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg

465 470 475 480

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys

485

490

495

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

500

505

510

&lt;210&gt; 35

&lt;211&gt; 403

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 35

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20

25

30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35

40

45

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

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

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

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu  
 245 250 255  
 Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln  
 260 265 270  
 Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly  
 275 280 285  
 Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr

290	295	300	
Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg			
305	310	315	320
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met			
325	330	335	
Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu			
340	345	350	
Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys			
355	360	365	

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu			
370	375	380	
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu			
385	390	395	400
Pro Pro Arg			

<210> 36

<211> 421

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 36

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20	25	30
----	----	----

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65	70	75	80
----	----	----	----

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Phe

225 230 235 240

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val

245 250 255

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys

260 265 270

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr

275 280 285

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly

325	330	335
-----	-----	-----

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro

340	345	350
-----	-----	-----

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr

355	360	365
-----	-----	-----

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly

370	375	380
-----	-----	-----

Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln

385	390	395	400
-----	-----	-----	-----

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln

405	410	415
-----	-----	-----

Ala Leu Pro Pro Arg

420		
-----	--	--

<210> 37

<211> 406

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 37

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20	25	30
----	----	----

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65	70	75	80
----	----	----	----

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85	90	95
----	----	----

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210 215 220

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly

225 230 235 240

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg

245 250 255

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln

260 265 270

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu

275 280 285

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

290 295 300

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu

305 310 315 320

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

325 330 335

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu

340                    345                    350

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile

355                    360                    365

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr

370                    375                    380

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met

385                    390                    395                    400

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

405

<210> 38

<211> 406

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 38

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1                    5                    10                    15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20                    25                    30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35                    40                    45

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

50                    55                    60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65                    70                    75                    80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85                    90                    95

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

100                    105                    110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115                    120                    125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro Gly Tyr Gln Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly  
 210 215 220  
 Gly Gly Ser Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly  
 225 230 235 240  
 Val Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg  
 245 250 255  
 Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln  
 260 265 270  
 Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu  
 275 280 285  
 Glu Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala  
 290 295 300  
 Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu  
 305 310 315 320  
 Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp  
 325 330 335  
 Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu  
 340 345 350  
 Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile  
 355 360 365  
 Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr

370	375	380
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met		
385	390	395
Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
405		
<210> 39		
<211> 421		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Polypeptide		
<400> 39		
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu		
1	5	10
His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val		
20                    25                    30		
Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val		
35	40	45
Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln		
50	55	60
Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe		
65	70	75
Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr		
85                    90                    95		
Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly		
100	105	110
Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro		
115	120	125
Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val		
130	135	140
Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser		
145	150	155
Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe		

165	170	175
Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn		
180	185	190
Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe		
195	200	205
Pro Pro Gly Tyr Gln Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly		
210	215	220
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
225	230	235
Gly Gly Ser Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val		
245	250	255
Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys		
260	265	270
Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr		
275	280	285
Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu		
290	295	300
Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro		
305	310	315
Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly		
325	330	335
Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro		
340	345	350
Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr		
355	360	365
Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly		
370	375	380
Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln		
385	390	395
Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln		
405	410	415

Ala Leu Pro Pro Arg

420

<210> 40

<211> 436

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 40

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20	25	30
----	----	----

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65	70	75	80
----	----	----	----

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85	90	95
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115	120	125
-----	-----	-----

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130	135	140
-----	-----	-----

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

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

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

165	170	175
-----	-----	-----

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180	185	190
-----	-----	-----

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro Gly Tyr Gln Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
 210 215 220  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 225 230 235 240  
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 245 250 255  
 Gly Ser Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu  
 260 265 270  
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys  
 275 280 285  
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr  
 290 295 300  
 Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly  
 305 310 315 320  
 Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 325 330 335  
 Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg  
 340 345 350  
 Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu  
 355 360 365  
 Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn  
 370 375 380  
 Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly  
 405 410 415  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala  
 420 425 430  
 Leu Pro Pro Arg

435

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 451

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 41

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20 25 30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195	200	205
Pro Pro Gly Tyr Gln Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly		
210	215	220
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
225	230	235
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
240		
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
245	250	255
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
260	265	270
Ser Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu		
275	280	285
Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu		
290	295	300
Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln		
305	310	315
Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly		
320	325	330
Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr		
335	340	345
Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg		
355	360	365
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met		
370	375	380
Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu		
385	390	395
Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys		
400	405	410
Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu		
420	425	430
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu		
435	440	445

Pro Pro Arg

450

<210> 42

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 42

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20 25 30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro Gly Tyr Gln Gly Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr  
 210 215 220  
 Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr  
 225 230 235 240  
 Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser  
 245 250 255  
 Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser  
 260 265 270  
 Ala Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu  
 275 280 285  
 Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu  
 290 295 300  
 Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln  
 305 310 315 320  
 Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly  
 325 330 335  
 Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr  
 340 345 350  
 Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg  
 355 360 365  
 Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met  
 370 375 380  
 Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu  
 385 390 395 400  
 Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys  
 405 410 415  
 Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu  
 420 425 430  
 Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu

435

440

445

Pro Pro Arg

450

&lt;210&gt; 43

&lt;211&gt; 421

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 43

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20 25 30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180	185	190
Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe		
195	200	205
Pro Pro Gly Tyr Gln Gly Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr		
210	215	220
Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr		
225	230	235
Ser Thr Glu Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val		
245	250	255
Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys		
260	265	270
Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr		
275	280	285
Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu		
290	295	300
Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro		
305	310	315
Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly		
325	330	335
Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro		
340	345	350
Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr		
355	360	365
Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly		
370	375	380
Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln		
385	390	395
Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln		
405	410	415
Ala Leu Pro Pro Arg		
420		

&lt;210&gt; 44

&lt;211&gt; 406

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 44

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20 25 30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Gly Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr

210	215	220
Glu Glu Gly Thr Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly		
225	230	235
Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg		
245	250	255
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln		
260	265	270
Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu		
275	280	285
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala		
290	295	300
Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu		
305	310	315
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp		
325	330	335
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu		
340	345	350
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile		
355	360	365
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr		
370	375	380
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met		
385	390	395
Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
405		

<210> 45

<211> 433

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 45

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val

1 5 10 15

Thr Gly Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu

20 25 30

Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys

35 40 45

Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His

50 55 60

Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu

115 120 125

Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu

130 135 140

Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr

210 215 220

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

225 230 235 240

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile  
 245 250 255  
 Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser  
 260 265 270  
 Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr  
 275 280 285  
 Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu  
 290 295 300  
  
 Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Cys Glu  
 305 310 315 320  
 Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln  
 325 330 335  
 Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu  
 340 345 350  
 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly  
 355 360 365  
  
 Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln  
 370 375 380  
 Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu  
 385 390 395 400  
 Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr  
 405 410 415  
 Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro  
 420 425 430

Arg

<210> 46  
 <211> 436  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Polypeptide  
 <400> 46

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

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

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

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

245                    250                    255

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu

260                    265                    270

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys

275                    280                    285

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr

290                    295                    300

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly

305                    310                    315                    320

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

325                    330                    335

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg

340                    345                    350

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu

355                    360                    365

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn

370                    375                    380

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met

385                    390                    395                    400

Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

405                    410                    415

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala

420                    425                    430

Leu Pro Pro Arg

435

<210> 47

<211> 431

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 47

Met Trp Gln Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Val Ser Ala

1	5	10	15												
Gly	Met	Arg	Thr	Glu	Asp	Leu	Pro	Lys	Ala	Val	Val	Phe	Leu	Glu	Pro
20			25			30									
Gln	Trp	Tyr	Arg	Val	Leu	Glu	Lys	Asp	Ser	Val	Thr	Leu	Lys	Cys	Gln
35			40			45									
Gly	Ala	Tyr	Ser	Pro	Glu	Asp	Asn	Ser	Thr	Gln	Trp	Phe	His	Asn	Glu
50			55			60									
Ser	Leu	Ile	Ser	Ser	Gln	Ala	Ser	Ser	Tyr	Phe	Ile	Asp	Ala	Ala	Thr
65			70			75			80						
Val	Asp	Asp	Ser	Gly	Glu	Tyr	Arg	Cys	Gln	Thr	Asn	Leu	Ser	Thr	Leu
85			90			95									
Ser	Asp	Pro	Val	Gln	Leu	Glu	Val	His	Ile	Gly	Trp	Leu	Leu	Leu	Gln
100			105			110									
Ala	Pro	Arg	Trp	Val	Phe	Lys	Glu	Glu	Asp	Pro	Ile	His	Leu	Arg	Cys
115			120			125									
His	Ser	Trp	Lys	Asn	Thr	Ala	Leu	His	Lys	Val	Thr	Tyr	Leu	Gln	Asn
130			135			140									
Gly	Lys	Gly	Arg	Lys	Tyr	Phe	His	His	Asn	Ser	Asp	Phe	Tyr	Ile	Pro
145			150			155			160						
Lys	Ala	Thr	Leu	Lys	Asp	Ser	Gly	Ser	Tyr	Phe	Cys	Arg	Gly	Leu	Val
165			170			175									
Gly	Ser	Lys	Asn	Val	Ser	Ser	Glu	Thr	Val	Asn	Ile	Thr	Ile	Thr	Gln
180			185			190									
Gly	Leu	Ala	Val	Ser	Thr	Ile	Ser	Ser	Phe	Phe	Pro	Pro	Gly	Tyr	Gln
195			200			205									
Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala
210			215			220									
Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly
225			230			235			240						
Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile
245			250			255									

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Ser Leu Val

260 265 270

Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe

275 280 285

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly

290 295 300

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

305 310 315 320

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln

325 330 335

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp

340 345 350

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro

355 360 365

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp

370 375 380

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg

385 390 395 400

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr

405 410 415

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

420 425 430

<210> 48

<211> 432

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 48

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20 25 30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

245 250 255

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu

260 265 270

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Cys Trp Leu Thr Lys Lys

275

280

285

Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro Asn Gly Glu Tyr Met Phe Met

290

295

300

Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu Thr Asp Val Thr Leu

305 310 315 320

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly

325

330

335

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

340

345

350

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

355

360

365

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

370

375

380

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

385 390 395 400

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala

405

410

415

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

420

425

430

&lt;210&gt; 49

&lt;211&gt; 442

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 49

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20

25

30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35

40

45

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

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

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn  
 180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys  
 225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu  
 260 265 270

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Gln Arg Arg Lys Tyr Arg  
 275 280 285

Ser Asn Lys Gly Glu Ser Pro Val Glu Pro Ala Glu Pro Cys Arg Tyr

290	295	300
Ser Cys Pro Arg Glu Glu Glu Gly Ser Thr Ile Pro Ile Gln Glu Asp		
305	310	315
Tyr Arg Lys Pro Glu Pro Ala Cys Ser Pro Arg Val Lys Phe Ser Arg		
325	330	335
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn		
340	345	350
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg		
355	360	365
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro		
370	375	380
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala		
385	390	395
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His		
405	410	415
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp		
420	425	430
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
435	440	
<210> 50		
<211> 452		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Polypeptide		
<400> 50		
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu		
1	5	10
His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val		
20	25	30
Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val		
35	40	45

Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln  
 50 55 60  
 Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu  
 260 265 270  
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Gln Leu Gly Leu His Ile  
 275 280 285  
 Trp Gln Leu Arg Ser Gln Cys Met Trp Pro Arg Glu Thr Gln Leu Leu

290	295	300
Leu Glu Val Pro Pro Ser Thr Glu Asp Ala Arg Ser Cys Gln Phe Pro		
305	310	315
Glu Glu Glu Arg Gly Glu Arg Ser Ala Glu Glu Lys Gly Arg Leu Gly		
325	330	335
Asp Leu Trp Val Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala		
340	345	350
Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg		
355	360	365
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu		
370	375	380
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn		
385	390	395
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met		
405	410	415
Lys Gly Glu Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly		
420	425	430
Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala		
435	440	445
Leu Pro Pro Arg		
450		
<210> 51		
<211> 454		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Polypeptide		
<400> 51		
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu		
1	5	10
His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val		
20	25	30
Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val		

35	40	45
Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln		
50	55	60
Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe		
65	70	75
Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr		
85	90	95
Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly		
100	105	110
Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro		
115	120	125
Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val		
130	135	140
Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser		
145	150	155
Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe		
165	170	175
Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn		
180	185	190
Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe		
195	200	205
Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro		
210	215	220
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys		
225	230	235
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala		
245	250	255
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu		
260	265	270
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Cys Val Lys Arg Arg Lys		
275	280	285

Pro Arg Gly Asp Val Val Lys Val Ile Val Ser Val Gln Arg Lys Arg

290 295 300

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

305 310 315 320

Pro Asp Val Thr Thr Val Ala Val Glu Glu Thr Ile Pro Ser Phe Thr

325 330 335

Gly Arg Ser Pro Asn His Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

340 345 350

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu

355 360 365

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

370 375 380

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu

385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile

405 410 415

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr

420 425 430

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met

435 440 445

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

450

<210> 52

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 52

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20 25 30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val  
 35 40 45  
 Thr Leu Lys Cys Gln Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln  
 50 55 60  
 Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr  
 85 90 95  
 Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly  
 100 105 110  
 Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro  
 115 120 125  
 Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val  
 130 135 140  
 Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe  
 165 170 175  
 Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn  
 180 185 190  
 Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe  
 195 200 205  
 Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro  
 210 215 220  
 Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys  
 225 230 235 240  
 Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala  
 245 250 255  
 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu  
 260 265 270  
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Lys Tyr Phe Phe Lys

275	280	285
Lys Glu Val Gln Gln Leu Ser Val Ser Phe Ser Ser Leu Gln Ile Lys		
290	295	300
Ala Leu Gln Asn Ala Val Glu Lys Glu Val Gln Ala Glu Asp Asn Ile		
305	310	315
Tyr Ile Glu Asn Ser Leu Tyr Ala Thr Asp Arg Val Lys Phe Ser Arg		
325	330	335
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn		
340	345	350
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg		
355	360	365
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro		
370	375	380
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala		
385	390	395
400		
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His		
405	410	415
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp		
420	425	430
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
435	440	
<210> 53		
<211> 453		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Polypeptide		
<400> 53		
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu		
1	5	10
His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val		
20	25	30
Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val		

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65	70	75	80
----	----	----	----

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85	90	95
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115	120	125
-----	-----	-----

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130	135	140
-----	-----	-----

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

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

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

165	170	175
-----	-----	-----

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180	185	190
-----	-----	-----

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195	200	205
-----	-----	-----

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210	215	220
-----	-----	-----

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

245	250	255
-----	-----	-----

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu

260	265	270
-----	-----	-----

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Tyr Lys Val Gly Phe Phe

275	280	285
-----	-----	-----

Lys Arg Asn Leu Lys Glu Lys Met Glu Ala Gly Arg Gly Val Pro Asn  
 290 295 300  
 Gly Ile Pro Ala Glu Asp Ser Glu Gln Leu Ala Ser Gly Gln Glu Ala  
 305 310 315 320

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

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

Ala Leu Pro Pro Arg

450  
 <210> 54  
 <211> 510  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Polypeptide  
 <400> 54

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val  
 20 25 30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

245 250 255

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu

260 265 270

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Lys Lys Gln Arg

275	280	285
Ser Arg Arg Asn Asp Glu Glu Leu Glu Thr Arg Ala His Arg Val Ala		
290	295	300
Thr Glu Glu Arg Gly Arg Lys Pro His Gln Ile Pro Ala Ser Thr Pro		
305	310	315
Gln Asn Pro Ala Thr Ser Gln His Pro Pro Pro Pro Pro Gly His Arg		
325	330	335
Ser Gln Ala Pro Ser His Arg Pro Pro Pro Pro Gly His Arg Val Gln		
340	345	350
His Gln Pro Gln Lys Arg Pro Pro Ala Pro Ser Gly Thr Gln Val His		
355	360	365
Gln Gln Lys Gly Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg Val Gln Pro Lys Pro		
370	375	380
Pro His Gly Ala Ala Glu Asn Ser Leu Ser Pro Ser Ser Asn Arg Val		
385	390	395
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn		
405	410	415
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val		
420	425	430
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg		
435	440	445
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys		
450	455	460
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg		
465	470	475
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys		
485	490	495
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
500	505	510
<210> 55		
<211> 365		

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 55

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20 25 30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe

65 70 75 80

Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr

85 90 95

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

100 105 110

Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro

115 120 125

Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe

195 200 205

Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

210 215 220

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

225 230 235 240

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

245 250 255

Cys Asp Pro Gln Leu Cys Tyr Ile Leu Asp Ala Ile Leu Phe Leu Tyr

260 265 270

Gly Ile Val Leu Thr Leu Leu Tyr Cys Arg Leu Lys Ile Gln Val Arg

275 280 285

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

290 295 300

Leu Ser Thr Arg Asn Gln Glu Thr Tyr Glu Thr Leu Lys His Glu Lys

305 310 315 320

Pro Pro Gln Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln

325 330 335

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser

340 345 350

Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu

355 360 365

<210> 56

<211> 366

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 56

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val

20 25 30

Val Phe Leu Glu Pro Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val

35 40 45

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

50	55	60
Trp Phe His Asn Glu Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe		
65	70	75
Ile Asp Ala Ala Thr Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr		
85	90	95
Asn Leu Ser Thr Leu Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly		
100	105	110
Trp Leu Leu Leu Gln Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro		
115	120	125
Ile His Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val		
130	135	140
Thr Tyr Leu Gln Asn Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser		
145	150	155
160		
Asp Phe Tyr Ile Pro Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe		
165	170	175
Cys Arg Gly Leu Val Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn		
180	185	190
Ile Thr Ile Thr Gln Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe		
195	200	205
Pro Pro Gly Tyr Gln Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro		
210	215	220
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys		
225	230	235
240		
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala		
245	250	255
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu		
260	265	270
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys		
275	280	285
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr		
290	295	300

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

<210> 57  
<211> 192  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic Polypeptide  
<400> 57

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

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

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn  
 115                    120                            125  
 Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro  
 130                    135                            140

Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Val  
 145                    150                    155                    160  
 Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln  
 165                    170                    175

Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln  
 180                    185                    190

&lt;210&gt; 58

&lt;211&gt; 69

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 58

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

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile  
 35                    40                    45

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val  
 50                    55                    60  
 Ile Thr Leu Tyr Cys

65

&lt;210&gt; 59

&lt;211&gt; 42

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 59

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met  
 1                    5                    10                    15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe  
 20                    25                    30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Cys Glu Leu

35 40

<210> 60

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 60

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly

1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala

85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

100 105 110

<210> 61

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 61

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro

20

<210> 62

&lt;211&gt; 36

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 62

cttctgcagg gggcttggtt ggagtaaaaa tgtgtc 36

&lt;210&gt; 63

&lt;211&gt; 36

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 63

gacacattt tactccaaac aagccccctg cagaag 36

&lt;210&gt; 64

&lt;211&gt; 1311

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 64

atggcattac cagtgaccgc ctggctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccgggcattgc ggactgaaga tctccaaag gctgtggtgt tcctggagcc tcaatggtag 120

agggtgctcg agaaggacag tgtgactctg aagtgcagg gaggctactc ccctgaggac 180

aattccacac atgggttca caatgagagc ctcatctcaa gccaggcctc gagctacttc 240

attgacgctg ccacagtgcg cgacagtggc gagtacaggt gccagacaaa cctctccacc 300

ctcagtgacc cggcgcagct agaagtccat atcggtggc tggctcca ggcgcctgg 360

tgggtgttca aggaggaaga ccctattcac ctgaggtgtc acagctggaa gaacactgt 420

ctgcataagg tcacatattt acagaatggc aaaggcagga agtatttca tcataattct 480

gacttctaca ttccaaaagc cacactcaaa gacagcggt cctacttctg cagggggctt 540

gttggagta aaaatgtgtc ttcaagact gtgaacatca ccatcactca agtttggca 600

gtgtcaacca tctcatcatt cttccaccc ggttacaaa ccacgacgcc agcggcgca 660

ccaccaacac cggcgccac catcgctcg cagccctgt ccctgcgcc agaggcgtgc 720

cggccagcgg cggggggcgc agtgcacacg agggggctgg acttcgcctg tgatatctac 780

atctggcgc cttggccgg gacttgtgg gtcctctcc tgtcaactggt tatcacccctt	840
tactgcaaac gggcagaaa gaaactcctg tataattca aacaaccatt tatgagacca	900

gtacaaacta ctcaagagga agatggctgt agctgccat ttccagaaga agaagaagga	960
ggatgtgaac tgagagtcaa gttcagcagg agcgcagacg ccccgcgta ccagcaggc	1020
cagaaccagg tctataacga gctcaatcta ggacgaagag aggagtacga tgtttgac	1080
aagagacgtg gccgggaccc tgagatgggg ggaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa	1140
ggcctgtaca atgaactgca gaaagataag atggcggagg cctacagtga gattggatg	1200
aaaggcgagc gccggagggg caagggcac gatggcctt accaggtct cagtacagcc	1260
accaaggaca cctacgacgc cttcacatg caggccctgc cccctcgcta a	1311

&lt;210&gt; 65

&lt;211&gt; 576

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 65

ggcatgcgga ctgaagatct cccaaaggct gtgggtttcc tggagcctca atggtaggg	60
tgctcgaga aggacagtgt gactctgaag tgccaggag cctactcccc tgaggacaat	120
tccacacagt gtttccaa tagagccctc atctcaagcc aggcctcgag ctacttcatt	180
gacgctgcca cagtgcacga cagtggagag tacaggtgcc agacaaacct ctccaccctc	240
agtgaccgg tgccagctaga agtccatatc ggctggctgt tgctccaggc ccctcggtgg	300
gtgttcaagg aggaagaccc tattcacatg aggtgtcaca gctggaagaa cactgctcg	360

cataaggta catatataa gaatggcaaa ggcaggaagt atttcatca taattctgac	420
ttctacattc caaaagccac actcaaagac agcggctct acttctgcag gggcttgg	480
gggagtaaaa atgtgtttc agagactgtg aacatcacca tcactcaagg tttggcagtg	540
tcaaccatct catcattttt tccacatggg taccaa	576

&lt;210&gt; 66

&lt;211&gt; 207

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 66

accacgacgc cagcgccgca accaccaaca ccggcgccca ccatcgctc gcagccctg	60
---	----

tccctgcgcc cagaggcgtg ccggccagcg gcggggggcg cagtgcacac gagggggctg	120
gacttcgcct gtgatatcta catctggcg cccttggccg ggacttgtgg ggtccttctc	180
ctgtcactgg ttatcaccct ttactgc	207
<210> 67	
<211> 126	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 67	
aaacggggca gaaagaaaact cctgtatata ttcaaacaac catttatgag accagtacaa	60
actactcaag aggaagatgg ctgtagctgc cgattccag aagaagaaga aggaggatgt	120
gaactg	126
<210> 68	
<211> 339	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 68	
agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc	60
tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttgacaa gagacgtggc	120
cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat	180
gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttggatgaa aggcgagcgc	240
cggaggggca agggcacga tggccttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc	300
tacgacgccc ttacatgca ggcctgccc cctcgtaaa	339
<210> 69	
<211> 63	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 69	
atggcttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccg	63

&lt;210&gt; 70

&lt;211&gt; 192

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 70

Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro

1 5 10 15

Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln

20 25 30

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu

35 40 45

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

50 55 60

Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu

65 70 75 80

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln

85 90 95

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys

100 105 110

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn

115 120 125

Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln

180 185 190

&lt;210&gt; 71

&lt;211&gt; 1311

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 71

atggcctac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccgggcattgc ggactgaaga tctcccaaag gctgtggtgt tcctggagcc tcaatggtac	120
agggtgctcg agaaggacag tgtgactctg aagtgcagg gagectactc ccctgaggac	180
aattccacac agtggtttca caatgagac ctcatctcaa gccaggcctc gagctacttc	240
attgacgctg ccacagtcga cgacagtgga gatgtacagggt gccagacaaa cctctccacc	300
ctcagtgacc cgggtcgact agaagtccat atcggctggc tggctccca ggcccctcg	360
tgggtgttca aggaggaaga ccatttcac ctgagggtgc acagctggaa gaacactgct	420
ctgcataagg tcacatattt acagaatggc aaaggcagga agtatttca tcataattct	480
gacttctaca ttccaaaagc cacactcaa gacageggct cctacttctg cagggggctt	540
tttgggagta aaaatgtgtc ttcaagact gtgaacatca ccatcactca aggtttggca	600
gtgtcaacca tctcatcatt cttccaccc ggttaccaaa ccacgacgcc agcggccgca	660
ccaccaacac cggcgcccc catcgctcg cagccctgt ccctgcgcc agaggcgtgc	720
cggccagcgg cggggggcgc agtgcacacg agggggctgg acttcgcctg tgatatctac	780
atctggcgc ccttggccgg gacttgcgg gtccttcctc tgcactgtt tatcacccct	840
tactgcaaacc gggcagaaaa gaaactcctg tatataattca aacaaccatt tatgagacca	900
gtacaaacta ctcaagagga agatggctgt agctgccat ttccagaaga agaagaagga	960
ggatgtgaac tgagagtcaa gttcagcagg agcgcagacg ccccccgtt ccagcaggc	1020
cagaaccagc tctataacga gctcaatcta ggacgaagag aggactacga tgtttggac	1080
aagagacgtg gccgggaccc ttagatgggg ggaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa	1140
ggcctgtaca atgaactgca gaaagataag atggcgagg cctacagtga gattggatg	1200
aaaggcgacg gccggagggg caaggggcac gatggcctt accaggtct cagtacagcc	1260
accaaggaca cttacgacgc cttcacatg caggccctgc cccctcgcta a	1311

&lt;210&gt; 72

&lt;211&gt; 576

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 72

ggcatgcgga ctgaagatct cccaaaggct gtgggtttcc tggagcctca atggcacagg	60
gtgctcgaga aggacagtgt gactctgaag tgccagggag cctactcccc tgaggacaat	120
tccacacagt ggttcacaa tgagagcctc atctcaagcc aggcctcgag ctacticatt	180
gacgctgcca cagtgcacga cagtggagag tacaggtgcc agacaaacct ctccaccctc	240
agtgaccggc tgtagctaga agtccatatac ggctggctgt tgctccaggc ccctcggtgg	300

gtgttcaagg aggaagaccc tattcacctg aggtgtcaca gctggaagaa cactgcttg	360
cataaggta catattaca gaatggcaaa ggcaggaagt atttcatca taattctgac	420
ttctacattc caaaagccac actcaaagac agcggctcct acttctgcag gggcctttt	480
gggagtaaaa atgtgtttc agagactgtg aacatcacca tcactcaagg tttggcagtg	540
tcaaccatct catcattttt tccacctggg taccaa	576

&lt;210&gt; 73

&lt;211&gt; 36

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 73

cttctgcagg gggtttgttggagtaaaaa tgtgtc	36
---------------------------------------	----

&lt;210&gt; 74

&lt;211&gt; 36

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polynucleotide

&lt;400&gt; 74

gacacattt tactccaaac aagccccctg cagaag	36
--	----

&lt;210&gt; 75

&lt;211&gt; 254

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 75

Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala

1

5

10

15

Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro

20 25 30

Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln

35 40 45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu

85 90 95

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln

100 105 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys

115 120 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn

130 135 140

Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro

145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Val

165 170 175

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

180 185 190

Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln

195 200 205

Val Ser Phe Cys Leu Val Met Val Leu Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly

210 215 220

Leu Tyr Phe Ser Val Lys Thr Asn Ile Arg Ser Ser Thr Arg Asp Trp

225 230 235 240

Lys Asp His Lys Phe Lys Trp Arg Lys Asp Pro Gln Asp Lys

245 250

<210> 76

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 76

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 77

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400>

> 77

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 78

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 78

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

20 25 30

<210> 79

<211>

> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 79

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

35 40 45

<210> 80

<211> 60

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

50 55 60

<210> 81

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 81

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

50 55 60

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

65 70 75

<210> 82

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 82

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

50 55 60

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

85 90 95

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser

145 150

<210> 83

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 83

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

50 55 60

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

85 90 95

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

180 185 190

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

195 200 205

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

210 215 220

Ser

225

&lt;210&gt; 84

&lt;211&gt; 300

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Polypeptide

&lt;400&gt; 84

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

50 55 60

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

85 90 95

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

180 185 190

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

195	200	205
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
210	215	220
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser		
225	230	235
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly		
245	250	255

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
260	265	270
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
275	280	285
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser		
290	295	300

<210> 85  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic Polypeptide  
<400> 85

Glu Thr Gln Arg Cys Thr Trp His Met Gly Glu Leu Val Trp Cys Glu

1	5	10	15
---	---	----	----

Arg Glu His Asn

20  
<210> 86  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic Polypeptide  
<400> 86

Lys Glu Ala Ser Cys Ser Tyr Trp Leu Gly Glu Leu Val Trp Cys Val

1	5	10	15
---	---	----	----

Ala Gly Val Glu

20

<210> 87

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 87

Asp Cys Ala Trp His Leu Gly Glu Leu Val Trp Cys Thr

1

5

10