



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2018-0051625

(43) 공개일자

2018년05월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C12N 5/0783 (2010.01) A61K 35/17 (2014.01)

A61P 35/00 (2006.01) C07K 14/705 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01) C07K 16/30 (2006.01)

C12N 9/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C12N 5/0636 (2013.01)

A61K 35/17 (2013.01)

(21) 출원번호

10-2018-7010302

(22) 출원일자(국제)

2016년09월16일

심사청구일자

없음

(85) 번역문제출일자

2018년04월12일

(86) 국제출원번호

PCT/US2016/052260

(87) 국제공개번호

WO 2017/049166

국제공개일자

2017년03월23일

(30) 우선권주장

62/220,196 2015년09월17일 미국(US)

(71) 출원인

노파르티스 아게

스위스 4002 바젤

더 트러스티스 오브 더 유니버시티 오브 펜실바니아

미국 19104 펜실바니아주 필라델피아 슈트 200 캐스트너스트리트 3160

(72) 발명자

모츠, 그레고리

미국 02140 매사추세츠주 캠브리지 물러 애비뉴 17

부쉬먼, 프레데릭, 딕슨

미국 19086 펜실베니아주 로즈 밸리 브룩뷰 레인 10

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김영

전체 청구항 수 : 총 69 항

(54) 발명의 명칭 증진된 효능을 갖는 CAR T 세포 요법

### (57) 요약

본 발명은 CAR T 세포 요법을 개선시키는 조성물 및 방법을 제공한다. 구체적으로, 본 발명은 감소된 Tet, 예를 들어, Tet2 기능 또는 발현을 갖는 세포, 및 그의 사용 방법을 제공한다. 본 발명은 Tet2 억제제, 및 CAR T 세포와 관련된 그의 사용 방법을 추가로 제공한다.

(52) CPC특허분류

*A61P 35/00* (2018.01)  
*C07K 14/70503* (2013.01)  
*C07K 16/2803* (2013.01)  
*C07K 16/3061* (2013.01)  
*C12N 9/0069* (2013.01)  
*C12Y 113/11* (2013.01)  
*C07K 2319/03* (2013.01)  
*C12N 2510/00* (2013.01)

(72) 발명자

**프라이에타, 조셉, 에이.**

미국 08094 뉴저지주 윌리엄스타운 라파엘 코트  
312

**준, 카를, 에이치.**

미국 19066 펜실베이니아주 메리온 스테이션 베어드  
로드 409

**멜렌호스트, 잔, 제이.**

미국 08003 뉴저지주 체리 힐 엑스톤 서클 11

**노블레스, 크리스토퍼, 로렌**

미국 19146 펜실베이니아주 필라델피아 에스 17티에  
이치 스트리트 1007

**영, 레지나, 엠.**

미국 19010 펜실베이니아주 브린 모어 올드 걸프 로  
드 407

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하도록 조작된 세포 (예를 들어, 세포의 집단)이며, 여기서 CAR은 항원-결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 상기 세포에서 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3의 발현 및/또는 기능은 감소되거나 또는 제거된 것인, CAR을 발현하도록 조작된 세포 (예를 들어, 세포의 집단).

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 항원-결합 도메인이 TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, CD20, 플레이트 수용체 알파, ERBB2 (Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스타제, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-abl, 티로시나제, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 플레이트 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, 글로보H, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGE-A1, 레구마인, HPV E6, E7, MAGE A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-관련 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 텔로머라제, PCTA-1/갈렉틴 8, 멜란A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전위 절단점, ML-IAP, ERG (TMPRSS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로겐 수용체, 시클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 텔로머라제 리버스 트랜스크립타제, RU1, RU2, 장 카르복실 에스테라제, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, 및 IGLL1로 이루어진 군으로부터 선택되는 종양 항원에 결합하는 것인 세포

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 종양 항원이 CD19인 세포.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 항원-결합 도메인이 예를 들어, W02012/079000 또는 W02014/153270에 기재된 바와 같은 항체 또는 항체 단편인 세포.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 막횡단 도메인이

서열식별번호: 12의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 12의 아미노산 서열과 95-99% 동일성을 갖는 서열; 또는

서열식별번호: 12의 서열

을 포함하는 것인 세포.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 항원 결합 도메인이 힌지 영역에 의해 막횡단 도메인에 연결되며, 여기서 상기 힌지 영역은 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 6, 또는 그와 95-99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인 세포.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 세포내 신호전달 도메인이 1차 신호전달 도메인 및/또는 공동자극 신호전달 도메인을 포함하며, 여기서 1차 신호전달 도메인은 CD3 제타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, 통상적인 FcR 감마 (FCER1G), FcR 베타 (Fc 엡실론 R1b), CD79a, CD79b, Fc감마 RIIa, DAP10, 또는 DAP12로부터 선

택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 것인 세포.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 1차 신호전달 도메인이

서열식별번호: 18 또는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 18 또는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열과 95-99% 동일성을 갖는 서열; 또는

서열식별번호: 18 또는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열

을 포함하는 것인 세포.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 세포내 신호전달 도메인이 공동자극 신호전달 도메인, 또는 1차 신호전달 도메인 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함하며, 여기서 공동자극 신호전달 도메인은 CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능-연관 항원-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83에 특이적으로 결합하는 리간드, CDS, ICAM-1, GITR, BAFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, 및 NKG2D로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 것인 세포.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 공동자극 신호전달 도메인이 서열식별번호: 14 또는 서열식별번호: 16의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 14 또는 서열식별번호: 16의 아미노산 서열과 95-99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인 세포.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 공동자극 신호전달 도메인이 서열식별번호: 14 또는 서열식별번호: 16의 서열을 포함하는 것인 세포.

#### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 세포내 도메인이 서열식별번호: 14 또는 서열식별번호: 16의 서열, 및 서열식별번호: 18 또는 서열식별번호: 20의 서열을 포함하며, 여기서 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 서열은 동일 프레임으로 단일 폴리펩티드 쇄로서 발현되는 것인 세포.

#### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 서열식별번호: 2의 서열을 포함하는 리더 서열을 추가로 포함하는 세포.

#### 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 이펙터 세포 (예를 들어, 면역 이펙터 세포의 집단)인 세포.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 면역 이펙터 세포가 T 세포 또는 NK 세포인 세포.

#### 청구항 16



제15항에 있어서, 면역 이펙터 세포가 T 세포인 세포.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, T 세포가 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 또는 그의 조합인 세포.

#### 청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 세포인 세포.

#### 청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3의 억제제를 포함하는 세포.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3의 억제제가 (1) Tet1, Tet2 및/또는 Tet3을 코딩하는 유전자 또는 그의 조절 요소, 예를 들어, Tet2를 코딩하는 유전자, 또는 그의 조절 요소 내의 하나 이상의 부위에 표적화되는 유전자 편집 시스템; (2) 상기 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 성분을 코딩하는 핵산; 또는 (3) 그의 조합인 세포.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, 유전자 편집 시스템이 CRISPR/Cas9 시스템, 아연 핑거 뉴클레아제 시스템, TALEN 시스템 및 메가뉴클레아제 시스템으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 세포.

#### 청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 유전자 편집 시스템이 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2를 코딩하는 유전자의 초기 엑손 또는 인트론에서의 표적 서열에 결합하는 것인 세포.

#### 청구항 23

제22항에 있어서, 유전자 편집 시스템이 tet2를 코딩하는 유전자의 표적 서열에 결합하고, 표적 서열이 엑손 4의 상류, 예를 들어, 엑손1, 엑손2, 또는 엑손3에, 예를 들어 엑손 3에 있는 것인 세포.

#### 청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 유전자 편집 시스템이 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2를 코딩하는 유전자의 후기 엑손 또는 인트론에서의 표적 서열에 결합하는 것인 세포.

#### 청구항 25

제24항에 있어서, 유전자 편집 시스템이 tet2를 코딩하는 유전자의 표적 서열에 결합하고, 표적 서열이 엑손 8의 하류, 예를 들어, 엑손9, 엑손10 또는 엑손11에, 예를 들어 엑손 9에 있는 것인 세포.

#### 청구항 26

제18항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 유전자 편집 시스템이 Tet2 유전자의 표적 서열에 혼성화하는 표적화 서열을 포함하는 gRNA 분자를 포함하는 CRISPR/Cas 시스템인 세포.

#### 청구항 27

제26항에 있어서, 표적화 서열이 표 3에 열거된 표적화 서열인 세포.

#### 청구항 28

제26항에 있어서, 표적화 서열이 표 5에 열거된 표적화 서열인 세포.

#### 청구항 29

제19항에 있어서, Tet2의 억제제가 Tet1, Tet2, Tet3에 특이적인 siRNA 또는 shRNA, 또는 상기 siRNA 또는

shRNA를 코딩하는 핵산인 세포.

#### 청구항 30

제29항에 있어서, siRNA 또는 shRNA가 Tet2 mRNA의 서열에 상보적인 서열을 포함하는, 예를 들어, 표 4에 열거된 shRNA의 표적 서열을 포함하는 것인 세포.

#### 청구항 31

제19항에 있어서, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3의 억제제가 소분자인 세포.

#### 청구항 32

제19항에 있어서, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3의 억제제가 단백질, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3의 우성 음성 결합 파트너 (예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3과 상호작용하는 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)), 또는 상기 Tet1, Tet2, 및 Tet3의 우성 음성 결합 파트너를 코딩하는 핵산인 세포.

#### 청구항 33

제19항에 있어서, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3의 억제제가 단백질, 예를 들어, 우성 음성 (예를 들어, 촉매 불활성) Tet1, Tet2, 또는 Tet3, 또는 상기 우성 음성 Tet1, Tet2, 또는 Tet3을 코딩하는 핵산인 세포.

#### 청구항 34

CAR-발현 세포, 예를 들어, 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 세포, 예를 들어, CAR19-발현 세포 (예를 들어, CTL019)의 치료 효능을 증가시키는 방법이며, 상기 세포에서 5-히드록시메틸시토신의 수준을 감소시키는 단계를 포함하는, CAR-발현 세포, 예를 들어, 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 세포, 예를 들어, CAR19-발현 세포 (예를 들어, CTL019)의 치료 효능을 증가시키는 방법.

#### 청구항 35

CAR-발현 세포, 예를 들어, 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 세포, 예를 들어, CAR19-발현 세포 (예를 들어, CTL019)의 치료 효능을 증가시키는 방법이며, 상기 세포를 Tet 억제제, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3 억제제와 접촉시키는 단계를 포함하는, CAR-발현 세포, 예를 들어, 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 세포, 예를 들어, CAR19-발현 세포 (예를 들어, CTL019)의 치료 효능을 증가시키는 방법.

#### 청구항 36

제34항에 있어서, 상기 단계가 상기 세포를 Tet 억제제와 접촉시키는 것을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 Tet 억제제가 Tet2 억제제인 방법.

#### 청구항 38

제36항에 있어서, Tet 억제제가 (1) Tet1, Tet2, 또는 Tet3을 코딩하는 유전자, 또는 그의 상응하는 조절 요소 내의 하나 이상의 부위에 표적화되는 유전자 편집 시스템; (2) Tet1, Tet2, 또는 Tet3의 발현을 억제하는 핵산 (예를 들어, siRNA 또는 shRNA); (3) 단백질 (예를 들어, 우성 음성, 예를 들어, 촉매 불활성) Tet1, Tet2, 또는 Tet3, 또는 Tet1, Tet2, 또는 Tet3의 결합 파트너; (4) Tet1, Tet2, 또는 Tet3의 발현 및/또는 기능을 억제하는 소분자; (5) (1)-(3) 중 어느 것을 코딩하는 핵산; 및 (6) (1)-(5)의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 39

제38항에 있어서, Tet 억제제가 Tet2 억제제인 방법.

#### 청구항 40

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 접촉이 생체외에서 발생하는 것인 방법.

#### 청구항 41

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 접촉이 생체내에서 발생하는 것인 방법.

#### 청구항 42

제41항에 있어서, 접촉이 CAR을 코딩하는 핵산의 세포 내로의 전달 전에 생체내에서 발생하는 것인 방법.

#### 청구항 43

제41항에 있어서, 접촉이 세포가 그를 필요로 하는 대상체에게 투여된 후에 생체내에서 발생하는 것인 방법.

#### 청구항 44

치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 세포를 투여하는 것을 포함하는 상기 대상체를 치료하는 방법에 사용하기 위한 세포.

#### 청구항 45

제44항에 있어서, 방법이 상기 대상체에게 Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 세포.

#### 청구항 46

치료를 필요로 하는 대상체에게 CAR-발현 세포 요법 및 Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법에 사용하기 위한 CAR-발현 세포 요법.

#### 청구항 47

제46항에 있어서, 대상체가 CAR-발현 세포 요법의 개시 전에, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3 억제제의 사전-치료를 받는 것인 CAR-발현 세포 요법.

#### 청구항 48

제46항에 있어서, 대상체가 Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 억제제 및 CAR 발현 세포 요법을 사용한 공동 치료를 받는 것인 CAR-발현 세포 요법.

#### 청구항 49

제46항에 있어서, 대상체가 CAR-발현 세포 요법-후에 Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 억제제를 사용한 치료를 받는 것인 CAR-발현 세포 요법.

#### 청구항 50

제44항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 종양 항원의 발현과 연관된 질환, 예를 들어, 종양 항원의 발현과 연관된 증식성 질환, 전암성 상태, 암, 및 비-암 관련 적응증을 갖는 것인 CAR-발현 세포 요법.

#### 청구항 51

제50항에 있어서, 암이 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 급성 백혈병, 급성 림프성 백혈병 (ALL), B-세포 급성 림프성 백혈병 (B-ALL), T-세포 급성 림프성 백혈병 (T-ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML), B 세포 전림프구성 백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 상태, MALT 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질모구성 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 또는 전-백혈병 중 하나 이상으로부터 선택되는 혈액암인 CAR-발현 세포 요법.

#### 청구항 52

제50항에 있어서, 암이 결장암, 직장암, 신장-세포 암종, 간암, 폐의 비소세포 암종, 소장암, 식도암, 흑색종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부암, 위암, 고환

암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연부 조직 육종, 요도암, 음경암, 소아기 고형 종양, 방광암, 신장암 또는 요관암, 신우 암종, 중추 신경계 (CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 중앙 혈관신생, 척수축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 포피양암, 편평 세포암, T-세포 림프종, 환경적으로 유발된 암, 상기 암의 조합, 및 상기 암의 전이성 병변으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 CAR-발현 세포 요법.

#### 청구항 53

대상체의 치료에 사용하기 위한 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3 억제제이며, 여기서 상기 대상체는 CAR-발현 세포를 포함하는 요법을 받았거나, 받고 있거나, 또는 받을 예정인 것인, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3 억제제.

#### 청구항 54

CAR을 코딩하는 핵산을 세포 내로 도입하여 상기 핵산 (또는 그의 CAR-코딩 부분)이 세포의 게놈에 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3 유전자 내에 (예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3 유전자의 인트론 또는 엑손 내에) 통합되도록 하여, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3 발현 및/또는 기능이 감소되거나 또는 제거되도록 하는 것을 포함하는, CAR-발현 세포를 제조하는 방법.

#### 청구항 55

CAR-발현 세포를 제조하는 방법이며, 상기 CAR-발현 세포를 생체외에서 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3 억제제와 접촉시키는 것을 포함하는, CAR-발현 세포를 제조하는 방법.

#### 청구항 56

제40항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 억제제가 Tet2 억제제인 방법.

#### 청구항 57

CAR을 코딩하는 서열 및 Tet 억제제, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 억제제를 코딩하는 서열을 포함하는 벡터.

#### 청구항 58

제57항에 있어서, Tet 억제제가 (1) Tet1, Tet2, 또는 Tet3을 코딩하는 유전자, 또는 그의 상응하는 조절 요소 내의 하나 이상의 부위에 표적화되는 유전자 편집 시스템; (2) Tet1, Tet2, 또는 Tet3의 발현을 억제하는 핵산 (예를 들어, siRNA 또는 shRNA); (3) 단백질 (예를 들어, 우성 음성, 예를 들어, 촉매 불활성) Tet1, Tet2, 또는 Tet3, 또는 Tet1, Tet2, 또는 Tet3의 결합 파트너; 및 (4) (1)-(3) 중 어느 것을 코딩하는 핵산, 또는 그의 조합인 벡터.

#### 청구항 59

제57항 또는 제58항에 있어서, CAR을 코딩하는 서열 및 Tet 억제제를 코딩하는 서열이 2A 부위에 의해 분리되는 것인 벡터.

#### 청구항 60

Tet 유전자 또는 그의 조절 요소, 예를 들어, Tet1, Tet2 또는 Tet3 유전자 또는 그의 조절 요소의 서열에 특이적인 유전자 편집 시스템.

#### 청구항 61

제61항에 있어서, Tet2 유전자의 서열에 특이적인 유전자 편집 시스템.

#### 청구항 62

제60항 또는 제61항에 있어서, (1) CRISPR/Cas 유전자 편집 시스템, (2) 아연 핑거 뉴클레아제 시스템, TALEN 시스템 및 메가뉴클레아제 시스템인 유전자 편집 시스템.

#### 청구항 63

제62항에 있어서, CRISPR/Cas 유전자 편집 시스템인 유전자 편집 시스템.

#### 청구항 64

제63항에 있어서,

Tet2 유전자 또는 그의 조절 요소의 서열에 특이적인 표적화 서열을 포함하는 gRNA 분자, 및 Cas9 단백질을;

Tet2 유전자 또는 그의 조절 요소의 서열에 특이적인 표적화 서열을 포함하는 gRNA 분자, 및 Cas9 단백질을 코딩하는 핵산;

Tet2 유전자 또는 그의 조절 요소의 서열에 특이적인 표적화 서열을 포함하는 gRNA 분자를 코딩하는 핵산, 및 Cas9 단백질; 또는

Tet2 유전자 또는 그의 조절 요소의 서열에 특이적인 표적화 서열을 포함하는 gRNA 분자를 코딩하는 핵산, 및 Cas9 단백질을 코딩하는 핵산

을 포함하는 유전자 편집 시스템.

#### 청구항 65

제60항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 주형 DNA를 추가로 포함하는 유전자 편집 시스템.

#### 청구항 66

제65항에 있어서, 주형 DNA가 CAR, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CAR을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 것인 유전자 편집 시스템.

#### 청구항 67

Tet 억제제, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 억제제, 예를 들어, Tet2 억제제를 포함하는, CAR-발현 세포의 생체의 제조를 위한 조성물.

#### 청구항 68

제67항에 있어서, Tet 억제제가 N-[3-[7-(2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일아미노)-1-메틸-2-옥소-1,4-디히드로-2H-피리미도[4,5-d]피리미딘-3-일]-4-메틸페닐]-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드, 2-[(2,6-디클로로-3-메틸페닐)아미노]벤조산 및 2-히드록시글루타레이트로부터 선택되는 것인 조성물.

#### 청구항 69

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 하나 이상의 세포를 포함하는 세포의 집단이며, 세포에서 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3의 발현 및/또는 기능이 감소되거나 또는 제거된 하나 이상의 세포를 포함하지 않는 세포의 집단보다 더 높은 백분율의 Tscm 세포 (예를 들어, CD45RA+CD62L+CCR7+CD27+CD95+ T 세포)를 포함하는, 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 하나 이상의 세포를 포함하는 세포의 집단.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2015년 9월 17일 출원된 미국 출원 일련 번호 62/220,196 (그 내용은 전문이 본원에 참조로 포함됨)을 우선권 주장한다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자 제출된 서열 목록을 함유하고 이는 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다. 2016년 9월 14일에 생성된 상기 ASCII 카피는 N2067-7098W0\_SL.txt로 명명되고 크기는 507,996 바이트이다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명은 일반적으로 중앙 항원의 발현과 연관된 질환을 치료하기 위한, 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하도

록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)의 용도에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0007] 자가 T-세포, 특히 키메라 항원 수용체 (CAR)로 형질도입된 T-세포를 사용한 입양 세포 전달 (ACT) 요법은 혈액 암 시험에서 유망한 것으로 밝혀졌다. T 세포 요법, 특히 개선된 효능을 갖는 CAR T 세포 요법에 대한 의료 필요성이 존재한다.

## 발명의 내용

[0008] 본 발명은 메틸시토신 디옥시게나제 유전자 (예를 들어, Tet1, Tet2, Tet3)를 파괴하는 조성물 및 방법, 및 조작된 세포 (예를 들어, 유전자-변형된 항원-특이적 T 세포, 예컨대 CAR T 세포)의 기능적 활성을 증가시키기 위한 이러한 조성물 및 방법의 용도를 제공한다. 특히, 본 발명은 키메라 항원 수용체 (CAR) T 세포의 치료 효능을 강화하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 이론에 얽매이지는 않지만, Tet 유전자 (예를 들어, Tet1, Tet2, 또는 Tet3)의 단일 대립유전자의 파괴는 증진된 증식, 이펙터 시토킨 생산의 조절 및 탈과립화와 연관하여 5-히드록시메틸시토신의 총 수준을 감소시키고, 그에 의해 CAR T 세포 증식 및/또는 기능을 증가시킨다.

[0009] 따라서, 본 발명은 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하도록 조작된 세포 (예를 들어, 세포의 집단, 예컨대 면역 이펙터 세포의 집단)를 제공하며, 여기서 CAR은 항원-결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하고, 상기 세포에서 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3의 발현 및/또는 기능은 감소되거나 또는 제거되었다. 한 실시양태에서, 상기 세포에서 Tet2의 발현 및/또는 기능은 감소되거나 또는 제거되었다. 일부 실시양태에서, 항원-결합 도메인은 TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, CD20, 플레이트 수용체 알파, ERBB2 (Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스타제, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-abl, 티로시나제, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 플레이트 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, 글로보H, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGE-A1, 레구마인, HPV E6, E7, MAGE A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-관련 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 텔로머라제, PCTA-1/갈락틴 8, 멜란A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전위 절단점, ML-IAP, ERG (TMPRSS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로겐 수용체, 시클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 텔로머라제 리버스 트랜스크립타제, RU1, RU2, 장 카복실 에스테라제, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, 및 IGLL1로 이루어진 군으로부터 선택되는 종양 항원에 결합한다. 한 실시양태에서, 종양 항원은 CD19이다. 일부 실시양태에서, 항원-결합 도메인은, 예를 들어, WO2012/079000 또는 WO2014/153270에 기재된 바와 같은 항체 또는 항체 단편이다.

[0010] 한 측면에서, 본 발명은 CAR을 발현하도록 조작된 세포 (예를 들어, 세포의 집단, 예컨대 면역 이펙터 세포의 집단)를 제공하고, 여기서 상기 세포에서 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3의 발현 및/또는 기능은 감소되거나 또는 제거되었다. 한 실시양태에서, 상기 세포에서 Tet2의 발현 및/또는 기능은 감소되거나 또는 제거되었다. 일부 실시양태에서, 상기 CAR의 막횡단 도메인은 (i) 서열식별번호: 12의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 12의 아미노산 서열과 95-99% 동일성을 갖는 서열; 또는 (ii) 서열식별번호: 12의 서열을 포함한다.

[0011] 한 측면에서, 본 발명은 CAR을 발현하도록 조작된 세포 (예를 들어, 세포의 집단, 예컨대 면역 이펙터 세포의 집단)를 제공하고, 여기서 상기 세포에서 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3의 발현 및/또는 기능은 감소되거나 또는 제거되었다. 한 실시양태에서, 상기 CAR의 항원 결합 도메인은 힌지 영역에 의해 막횡단 도메인에 연결되며, 여기서 상기 힌지 영역은 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 6, 또는 그와 95-99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 CAR의 세포내 신호전달 도메인은 1차 신호전달 도메인 및/또는 공동자극 신호전달 도메인을 포함하며, 여기서 1차 신호전달 도메인은 CD3 제타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, 통상적인 FcR 감마 (FCER1G), FcR 베타 (Fc 엡실론 R1b), CD79a, CD79b, Fc감마 RIIa, DAP10, 또는 DAP12로부터 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다.

[0012] 일부 실시양태에서, 상기 CAR의 1차 신호전달 도메인은 (i) 서열식별번호: 18 또는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 서

열식별번호: 18 또는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열과 95-99% 동일성을 갖는 서열; 또는 (ii) 서열식별번호: 18 또는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 CAR의 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 신호전달 도메인, 또는 1차 신호전달 도메인 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함하며, 여기서 공동자극 신호전달 도메인은 CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능-연관 항원-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83에 특이적으로 결합하는 리간드, CDS, ICAM-1, GITR, BAFTR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, 및 NKG2D로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다.

[0013] 일부 실시양태에서, 상기 CAR의 공동자극 신호전달 도메인은 서열식별번호: 14 또는 서열식별번호: 16의 아미노산 서열의 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 14 또는 서열식별번호: 16의 아미노산 서열과 95-99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 CAR의 세포내 도메인은 서열식별번호: 14 또는 서열식별번호: 16의 서열, 및 서열식별번호: 18 또는 서열식별번호: 20의 서열을 포함하며, 여기서 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 서열은 동일한 프레임으로 단일 폴리펩티드쇄로서 발현된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 CAR은 서열식별번호: 2의 서열을 포함하는 리더 서열을 추가로 포함한다.

[0014] 일부 실시양태에서, 본 발명의 면역 이펙터 세포는 T 세포 또는 NK 세포이다. 일부 실시양태에서, T 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 또는 그의 조합이다. 한 측면에서, 본 발명의 세포는 인간 세포이다. 한 측면에서, 본 발명의 세포 (예를 들어, 조작된 면역 이펙터 세포, 예를 들어, CAR T 세포)는 Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3의 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 세포는 CAR, 및 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3의 억제제를 포함하며, 여기서 상기 억제제는 (1) Tet1, Tet2 및/또는 Tet3을 코딩하는 유전자, 또는 그의 조절 요소, 예를 들어, Tet2를 코딩하는 유전자, 또는 그의 조절 요소 내의 하나 이상의 부위에 표적화되는 유전자 편집 시스템; (2) 상기 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 성분을 코딩하는 핵산; 또는 (3) 그의 조합이다.

[0015] 일부 실시양태에서, 본 발명의 세포는 CAR, 및 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3의 억제제를 포함하며, 여기서 상기 억제제는 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3을 코딩하는 유전자, 또는 그의 조절 요소, 예를 들어, Tet2를 코딩하는 유전자, 또는 그의 조절 요소 내의 하나 이상의 부위에 표적화된 유전자 편집 시스템이고, 유전자 편집 시스템은 CRISPR/Cas9 시스템, 아연 핑거 뉴클레아제 시스템, TALEN 시스템 및 메가뉴클레아제 시스템으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0016] 일부 실시양태에서, 본 발명의 세포는 CAR, 및 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3의 억제제를 포함하며, 여기서 상기 억제제는 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3을 코딩하는 유전자, 또는 그의 조절 요소, 예를 들어, Tet2를 코딩하는 유전자, 또는 그의 조절 요소 내의 하나 이상의 부위에 표적화된 유전자 편집 시스템이고, 유전자 편집 시스템은 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2를 코딩하는 유전자의 초기 엑손 또는 인트론에서의 표적 서열에 결합한다.

[0017] 일부 실시양태에서, 본 발명의 세포는 CAR, 및 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3의 억제제를 포함하며, 상기 억제제는 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3을 코딩하는 유전자, 또는 그의 조절 요소, 예를 들어, Tet2를 코딩하는 유전자, 또는 그의 조절 요소 내의 하나 이상의 부위에 표적화된 유전자 편집 시스템이고, 유전자 편집 시스템은 tet2를 코딩하는 유전자의 표적 서열에 결합하고, 표적 서열은 엑손 4의 상류, 예를 들어, 엑손1, 엑손2, 또는 엑손3에, 예를 들어 엑손 3에 있다.

[0018] 일부 실시양태에서, 본 발명의 세포는 CAR, 및 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3의 억제제를 포함하며, 여기서 상기 억제제는 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3을 코딩하는 유전자, 또는 그의 조절 요소, 예를 들어, Tet2를 코딩하는 유전자, 또는 그의 조절 요소 내의 하나 이상의 부위에 표적화된 유전자 편집 시스템이고, 유전자 편집 시스템은 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2를 코딩하는 유전자의 후기 엑손 또는 인트론에서의 표적 서열에 결합한다.

[0019] 일부 실시양태에서, 본 발명의 세포는 CAR, 및 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3의 억제제를 포함하며, 여기서 상기 억제제는 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3을 코딩하는 유전자, 또는 그의 조절 요소, 예를 들어, Tet2를 코딩하는



유전자, 또는 그의 조절 요소 내의 하나 이상의 부위에 표적화된 유전자 편집 시스템이고, 유전자 편집 시스템은 tet2를 코딩하는 유전자의 표적 서열에 결합하고, 표적 서열은 엑손 8의 하류, 예를 들어, 엑손9, 엑손10, 또는 엑손11에, 예를 들어 엑손 9에 있다.

[0020] 일부 실시양태에서, 본 발명의 세포는 CAR, 및 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3의 억제제를 포함하며, 여기서 상기 억제제는 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3을 코딩하는 유전자, 또는 그의 조절 요소, 예를 들어, Tet2를 코딩하는 유전자, 또는 그의 조절 요소 내의 하나 이상의 부위에 표적화된 유전자 편집 시스템이고, 유전자 편집 시스템은 Tet2 유전자의 표적 서열에 혼성화하는 표적화 서열을 포함하는 gRNA 분자를 포함하는 CRISPR/Cas 시스템이다. 일부 실시양태에서, 표적화 서열은 표 3에 열거된 표적화 서열이다. 일부 실시양태에서, 표적 서열은 표 5에 열거된 표적화 서열이다.

[0021] 일부 실시양태에서, 본 발명의 세포는 CAR, 및 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3의 억제제를 포함하며, 여기서 상기 억제제는 Tet1, Tet2, Tet3에 특이적인 siRNA 또는 shRNA, 또는 상기 siRNA 또는 shRNA를 코딩하는 핵산이다. 일부 실시양태에서, siRNA 또는 shRNA는 Tet2 mRNA의 서열에 상보적인 서열을 포함하고, 예를 들어, 표 4에 열거된 shRNA의 표적 서열을 포함한다.

[0022] 일부 실시양태에서, 본 발명의 세포는 CAR, 및 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3의 억제제를 포함하며, 여기서 상기 억제제는 소분자이다.

[0023] 일부 실시양태에서, 본 발명의 세포는 CAR, 및 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3의 억제제를 포함하며, 여기서 억제제는 단백질, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3의 우성 음성 결합 파트너 (예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3과 상호작용하는 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)), 또는 상기 Tet1, Tet2, 및 Tet3의 우성 음성 결합 파트너를 코딩하는 핵산이다.

[0024] 일부 실시양태에서, 본 발명의 세포는 CAR, 및 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3의 억제제를 포함하며, 여기서 억제제는 단백질, 예를 들어, 우성 음성 (예를 들어, 촉매 불활성) Tet1, Tet2, 또는 Tet3, 또는 상기 우성 음성 Tet1, Tet2, 또는 Tet3을 코딩하는 핵산이다.

[0025] 한 측면에서, 본 발명은 CAR-발현 세포, 예를 들어, 상기 실시양태 중 어느 것의 세포, 예를 들어, CAR19-발현 세포 (예를 들어, CTL019)의 치료 효능을 증가시키는 방법을 제공하며, 이는 상기 세포에서 5-히드록시메틸시토신의 수준을 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 단계는 상기 세포를 Tet (예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3) 억제제와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 Tet 억제제는 Tet2 억제제이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 Tet (예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3) 억제제는 (1) Tet1, Tet2, 또는 Tet3을 코딩하는 유전자, 또는 그의 상응하는 조절 요소 내의 하나 이상의 부위에 표적화된 유전자 편집 시스템; (2) Tet1, Tet2, 또는 Tet3의 발현을 억제하는 핵산 (예를 들어, siRNA 또는 shRNA); (3) 단백질 (예를 들어, 우성 음성, 예를 들어, 촉매 불활성) Tet1, Tet2, 또는 Tet3, 또는 Tet1, Tet2, 또는 Tet3의 결합 파트너; (4) Tet1, Tet2, 또는 Tet3의 발현 및/또는 기능을 억제하는 소분자; (5) (1)-(3) 중 어느 것을 코딩하는 핵산; 및 (6) (1)-(5)의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 Tet 억제제는 Tet2 억제제이다.

[0026] 한 측면에서, 본 발명은 CAR-발현 세포, 예를 들어, 상기 실시양태 중 어느 것의 세포, 예를 들어, CAR19-발현 세포 (예를 들어, CTL019)의 치료 효능을 증가시키는 방법을 제공하며, 이는 상기 세포에서 5-히드록시메틸시토신의 수준을 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 단계는 상기 세포를 Tet (예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3) 억제제와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 접촉은 생체외에서 발생한다. 일부 실시양태에서, 상기 접촉은 생체내에서 발생한다. 일부 실시양태에서, 상기 접촉은 세포 내로의 CAR를 코딩하는 핵산의 전달 전에 생체내에서 발생한다. 일부 실시양태에서, 상기 접촉은 세포가 그를 필요로 하는 대상체에게 투여된 후에 생체내에서 발생한다.

[0027] 한 측면에서, 본 발명은 CAR-발현된 세포, 예를 들어, 상기 실시양태 중 어느 것의 세포, 예를 들어, CAR19-발현 세포 (예를 들어, CTL019)의 치료 효능을 증가시키는 방법을 제공하며, 이는 상기 세포를 Tet 억제제, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3 억제제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 Tet 억제제는 Tet2 억제제이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 Tet (예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3) 억제제는 (1) Tet1, Tet2, 또는 Tet3을 코딩하는 유전자, 또는 그의 상응하는 조절 요소 내의 하나 이상의 부위에 표적화된 유전자 편집 시스템; (2) Tet1, Tet2, 또는 Tet3의 발현을 억제하는 핵산 (예를 들어, siRNA 또는 shRNA); (3) 단백질 (예를 들어, 우성 음성, 예를 들어, 촉매 불활성) Tet1, Tet2, 또는 Tet3, 또는 Tet1, Tet2, 또는 Tet3



의 결합 파트너; (4) Tet1, Tet2, 또는 Tet3의 발현 및/또는 기능을 억제하는 소분자; (5) (1)-(3) 중 어느 것을 코딩하는 핵산; 및 (6) (1)-(5)의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 Tet 억제제는 Tet2 억제제이다.

[0028] 한 측면에서, 본 발명은 CAR-발현된 세포, 예를 들어, 상기 실시양태 중 어느 것의 세포, 예를 들어, CAR19-발현 세포 (예를 들어, CTL019)의 치료 효능을 증가시키는 방법을 제공하며, 이는 상기 세포를 Tet 억제제, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3 억제제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 단계는 상기 세포를 Tet (예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3) 억제제와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 접촉은 생체외에서 발생한다. 일부 실시양태에서, 상기 접촉은 생체내에서 발생한다. 일부 실시양태에서, 상기 접촉은 세포 내로의 CAR을 코딩하는 핵산의 전달 전에 생체내에서 발생한다. 일부 실시양태에서, 상기 접촉은 세포가 그를 필요로 하는 대상체에게 투여된 후에 생체내에서 발생한다.

[0029] 한 측면에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 세포, 예를 들어, CAR을 포함하는 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)를 투여하는 것, 및 임의로, 상기 대상체에게 Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 CAR-발현 세포 요법의 개시 전에 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3 억제제의 사전-치료를 받는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 억제제 및 CAR 발현 세포 요법을 사용한 공동 치료를 받는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 CAR-발현 세포 요법-후에 Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 억제제를 사용한 치료를 받는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 종양 항원의 발현과 연관된 질환, 예를 들어, 증식성 질환, 전암성 상태, 암, 및 종양 항원의 발현과 연관된 비-암 관련 적응증을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 급성 백혈병, 급성 림프성 백혈병 (ALL), B-세포 급성 림프성 백혈병 (B-ALL), T-세포 급성 림프성 백혈병 (T-ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML), B 세포 전림프구성 백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 상태, MALT 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질모구성 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 또는 전-백혈병 중 하나 이상으로부터 선택되는 혈액암을 갖는다.

[0030] 본 발명은 암의 치료를 위한 본원에 기재된 조성물 및/또는 방법의 용도를 제공하며, 여기서 암은 결장암, 직장암, 신장-세포 암종, 간암, 폐의 비소세포 암종, 소장암, 식도암, 흑색종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부암, 위암, 고환암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연부 조직 육종, 요도암, 음경암, 소아기 고형 종양, 방광암, 신장암 또는 요관암, 신우 암종, 중추 신경계 (CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척수축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피양암, 편평 세포암, T-세포 림프종, 환경적으로 유발된 암, 상기 암의 조합, 및 상기 암의 전이성 병변으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0031] 본 발명은 대상체의 치료에 사용하기 위한 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3 억제제를 제공하며, 여기서 상기 대상체는 CAR-발현 세포를 포함하는 요법을 받았거나, 받고 있거나, 또는 받을 예정이다.

[0032] 본 발명은 CAR-발현 세포를 제조하는 방법을 추가로 제공하며, 이는 CAR을 코딩하는 핵산을 세포 내로 도입하여 상기 핵산 (또는 그의 CAR-코딩 부분)이 세포의 게놈에 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3 유전자 내에 (예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3 유전자의 인트론 또는 엑손 내에) 통합되도록 하여, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3 발현 및/또는 기능이 감소되거나 또는 제거되도록 하는 것을 포함한다.

[0033] 본 발명은 CAR-발현 세포를 제조하는 방법을 추가로 제공하며, 이는 상기 CAR-발현 세포를 생체외에서 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3 억제제와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 억제제는 Tet2 억제제이다.

[0034] 본 발명은 CAR을 코딩하는 서열 및 Tet 억제제, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 억제제를 코딩하는 서열을 포함하는 벡터를 추가로 제공한다. 일부 실시양태에서, Tet 억제제는 (1) Tet1, Tet2, 또는 Tet3을 코딩하는 유전자, 또는 그의 상응하는 조절 요소 내의 하나 이상의 부위에 표적화된 유전자 편집 시스템; (2) Tet1, Tet2, 또는 Tet3의 발현을 억제하는 핵산 (예를 들어, siRNA 또는 shRNA); (3) 단백질 (예를 들어, 우성 음성, 예를 들어, 촉매 불활성) Tet1, Tet2, 또는 Tet3, 또는 Tet1, Tet2, 또는 Tet3의 결합 파트너; 및 (4) (1)-(3) 중 어느 것을 코딩하는 핵산, 또는 그의 조합이다. 일부 실시양태에서, CAR을 코딩하는 서열 및 Tet 억제제를 코딩하는 서열은 2A 부위에 의해 분리된다.

[0035] 본 발명은 Tet 유전자 또는 그의 조절 요소, 예를 들어, Tet1, Tet2 또는 Tet3 유전자 또는 그의 조절 요소의 서열에 특이적인 유전자 편집 시스템을 추가로 제공한다. 일부 실시양태에서, 유전자 편집 시스템은 Tet2 유전자의 서열에 특이적이다. 일부 실시양태에서, 유전자 편집 시스템은 (1) CRISPR/Cas 유전자 편집 시스템, (2) 아연 핑거 뉴클레아제 시스템, TALEN 시스템 및 메가뉴클레아제 시스템이다. 일부 실시양태에서, 유전자 편집 시스템은 CRISPR/Cas 유전자 편집 시스템이다. 일부 실시양태에서, 유전자 편집 시스템은 Tet2 유전자 또는 그의 조절 요소의 서열에 특이적인 표적화 서열을 포함하는 gRNA 분자, 및 Cas9 단백질을 코딩하는 핵산; Tet2 유전자 또는 그의 조절 요소의 서열에 특이적인 표적화 서열을 포함하는 gRNA 분자, 및 Cas9 단백질을 코딩하는 핵산; Tet2 유전자 또는 그의 조절 요소의 서열에 특이적인 표적화 서열을 포함하는 gRNA 분자를 코딩하는 핵산, 및 Cas9 단백질을 코딩하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유전자 편집 시스템은 주형 DNA를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 주형 DNA는 CAR, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CAR을 코딩하는 핵산 서열을 포함한다.

[0036] 본 발명은 CAR-발현 세포의 생체의 제조를 위한 조성물을 추가로 제공하며, 이는 Tet 억제제, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 억제제, 예를 들어, Tet2 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, Tet 억제제는 N-[3-[7-(2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일아미노)-1-메틸-2-옥소-1,4-디히드로-2H-피리미도[4,5-d]피리미딘-3-일]-4-메틸페닐]-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드, 2-[(2,6-디클로로-3-메틸페닐)아미노]벤조산 및 2-히드록시글루타레이트로부터 선택된다.

[0037] 본 발명은 본원에 기재된 하나 이상의 세포를 포함하는 세포의 집단을 추가로 제공하며, 여기서 세포의 집단은 세포에서 Tet1, Tet2 및/또는 Tet3의 발현 및/또는 기능이 감소되거나 또는 제거된 하나 이상의 세포를 포함하지 않는 세포의 집단보다 더 높은 백분율의 Tscm 세포 (예를 들어, CD45RA+CD62L+CCR7+CD27+CD95+ T 세포)를 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

[0038] 도 1: CD19-발현 CART 세포를 CLL의 치료를 위해 환자 (UPCC04409-10)에게 투여하였다. 환자 UPCC04409-10에서의 CART 세포를 혈액을 샘플링함으로써 시간 경과에 따라 모니터링하였다. 세포에서의 BBZ 발현의 양을 결정하였다 (적색). V베타5.1 TCR 패밀리로부터의 서열의 카피의 수를 결정하였다 (청색). 측정 둘 다를 CART 세포의 제2 주입 후 나타내어진 날에 수집된 샘플로부터 수행하였다.

도 2a 및 2b: 환자 UPCC04409-10으로부터의 T-세포 수용체 레퍼토리를 CART 주입 후 제28일 (도 2a) 또는 제51일 (도 2b)에 수집된 샘플로부터 결정하였다. 이는 제51일에 T-세포 수용체의 TCRBV05-01 패밀리의 존재비를 보여주며 이는 시간 경과에 따른 클론 확장을 나타낸다.

도 3: 환자 UPCC04409-10으로부터 단리된 T-세포를 시간 경과에 따라 (제50일 및 제51일) CAR19 및 2개의 상이한 TCR 패밀리 유전자의 동시 발현에 대해 분석하고 투입된 물질 (생성물)과 비교하였다: 상부 패널은 TCR 패밀리 Vb13.1; 하부 패널은 TCR 패밀리 Vb5.1을 나타냄. 데이터는 CAR19 양성 세포가 제50일과 제51일 사이에 신속하게 풍부화되는 단일 TCR 패밀리 유전자 (Vb5.1)를 함유한다는 것을 입증한다.

도 4: 환자 UPCC04409-10으로부터의 CD8 양성 세포의 T-세포 수용체 레퍼토리를 CART 주입 후 제51일에 수집된 샘플로부터 결정하였다. 이는 제51일에 T-세포 수용체의 TCRBV05-01 패밀리의 존재비를 보여주며 이는 시간 경과에 따른 CD8 양성 세포의 클론 확장을 나타낸다.

도 5: 환자 UPCC04409-10으로부터의 T-세포 수용체를 서열분석하였고 알파 및 베타 쇄의 서열이 제시된다 (출현 순서로, 모두 각각 서열식별번호: 1297-1298로서 개시된 아미노산 서열 및 서열식별번호: 1299-1301로서 개시된 뉴클레오타이드 서열).

도 6: 음과 단편화된 DNA를 환자 UPCC04409-10으로부터의 T-세포로부터 발생시켰다. 이 물질을 CAR19 삽입물에 인접한 게놈 서열을 증폭시키는 데 사용하였다. 나타내어진 유전자는 게놈에서 CAR19에 인접한 주입된 생성물 (D0)에 비해 풍부화되는 것으로 확인되었다. 나타내어진 CART 주입 후 상이한 시점에서 (d=일; m=개월), 인접한 유전자의 상이한 상대 존재비가 관찰되었으며, Tet2 존재비는 제51일에 말초 혈액 (PBMC) 및 CAR+CD8+ T-세포 샘플 둘 다에서 피크에 도달하였다.

도 7: CAR19 유전자의 삽입의 부위를 Tet2 유전자에 맵핑하였다. 보다 구체적으로, 삽입은 Tet2 유전자의 엑손 9와 10 사이에서 발생하였다. Tet2에 대한 촉매 도메인은 엑손 11에 존재한다. 이 위치에서의 삽입은 이상

mRNA 전사체의 발현을 일으키거나 또는 기능적 (야생형) Tet2의 발현을 감소시킬 수 있다.

도 8: 환자 UPCC04409-10으로부터 단리된 mRNA로부터의 Tet2 유전자의 전사체를 도의 우측에 나타내어진 바와 같이 Tet2 또는 CAR19 또는 둘 다의 나타내어진 영역에 걸친 프라이머를 사용한 RTPCR에 의해 평가하였다. Rxn 3은 엑손 9 및 10에 걸친 Tet2 전사체의 영역을 증폭시키도록 설계된 프라이머를 함유한다. Rxn 6, 7, 8, 9, 및 10은 CAR19 렌티바이러스의 나타내어진 부분을 증폭시키도록 설계된 프라이머이다. Rxn 12-16은 Tet2 전사체의 엑손 9 서열 뿐만 아니라 CAR19 렌티바이러스 구축물로부터의 서열을 함유하는 프라이머의 쌍이다. 이들 데이터는 전사체가 Tet2 서열 뿐만 아니라 CAR19 서열을 둘 다 함유하는 Tet2 유전자좌로부터 생성된다는 것을 나타낸다.

도 9: 도 10a 및 10b에서 발견된 Tet2 유전자좌로부터 유래된 전사체의 개략적 표현이 제시된다. 이 도면은 환자 샘플에서 검출된 이 Tet2/CAR19 융합체의 스플라이스 변이체를 나타낸다. 이 분석은 Tet2 내로의 CAR19 삽입이 엑손 11의 상류에 정지 코돈을 함유하는 전사체를 생성하였다는 것을 밝혀내었다. 엑손 11은 Tet2 기능에 중요한 것으로 입증되었다. 이는 Tet2 기능이 CAR19의 삽입에 의해 파괴되었다는 것을 시사한다. 이는 또한 Tet2 기능의 파괴가 이 개별 CART 클론의 유리한 확장을 일으켰다는 것을 시사한다.

도 10a 및 10b: Tet2의 효소적 활성이 개략화된다 (도 10a). Tet 패밀리 단백질은 5-메틸시토신 (5-mc)을 5-히드록시메틸시토신 (5-hmc)으로 전환시키고 이어서 5-포르밀시토신 (5-fmc)으로 전환시켜 탈메틸화된 시토신을 생성한다. 메틸화된 DNA는 전사 프로파일에 영향을 미치는 것으로 알려진 후성적 상태이다. 환자 UPCC04409-10으로부터의 T-세포의 메틸화 상태를 평가하였다 (도 10b). 환자의 T-세포를 TCRVb5.1 (Tet2에 CAR19 삽입물을 함유함)에 대해 염색하고 5-hmc 및 5-fmc를 TCRVb5.1 양성 (적색) 및 TCRVb5.1 음성 (청색) 집단에서 유동 세포측정법에 의해 평가하였다. 이 데이터는 Tet2 유전자에 CAR19 삽입물을 함유하는 세포가 탈메틸화에 결합이 있다는 것을 나타낸다.

도 11: TET2 shRNA는 정상 인간 T 세포에서 5-hmc 수준을 감소시킨다. mCherry를 발현하는 TET2 및 스크램블 대조군 shRNA 구축물을 정상 인간 T 세포 내로 도입하였다. 5-hmc 수준을 항-CD3/CD28 비드로의 확장 후 제6일에 FACS에 의한 세포내 염색에 의해 결정하였다. TET2의 녹다운은 전체적인 5-hmc 수준을 감소시켰다.

도 12: TET2 shRNA는 Tscm T 세포를 확장시킨다. mCherry를 발현하는 TET2 및 스크램블 대조군 shRNA 구축물을 정상 인간 T 세포에 도입하였다. CD45RA+CD62L+CCR7+CD27+CD95+ Tscm T 세포를 항-CD3/CD28 비드로의 확장 후 제11일에 FACS 염색에 의해 결정하였다. TET2의 녹다운은 Tscm 표현형을 갖는 T 세포의 확장을 촉진하였다.

도 13a: CAR+ 세포의 정량화를 위한 게이팅 전략.

도 13b: 비형질감염된 세포와 비교한, Tet2를 표적화하는 CRISPR/Cas 시스템에서 전기천공된 세포에서의 CAR 발현 수준.

도 14: CAR 형질도입 및 Tet2 편집 후 CD4+ 및 CD8+ 세포의 정량화.

도 15: CAR T 세포의 CD3/CD28 비드 확장에 대한 Tet2 억제의 효과.

도 16: CAR T 세포에 의한 항원-의존성 인터류킨-2 (IL-2) 생산에 대한 Tet2 억제의 효과.

도 17: CAR T 세포에 의한 항원-의존성 인터페론 감마 생산에 대한 Tet2 억제의 효과.

도 18: 항원-유도된 CAR+ T 세포 증식에 대한 Tet2 억제의 효과.

도 19: 항원-유도된 T 세포 증식에 대한 Tet2 억제의 효과.

도 20: 항원-유도된 CD4+ T 세포 증식에 대한 Tet2 억제의 효과.

도 21: 항원-유도된 CAR+ CD4+ T 세포 증식에 대한 Tet2 억제의 효과.

도 22: 항원-유도된 CD8+ T 세포 증식에 대한 Tet2 억제의 효과.

도 23: 항원-유도된 CAR+ CD8+ T 세포 증식에 대한 Tet2 억제의 효과.

도 24: NGS에 의해 측정된 바와 같은 Tet2를 표적화하는 CRISPR/Cas 시스템의 도입에 의한 % 편집, 및 % 프레임 시프트 편집.

도 25: 나타내어진 TET2 엑손 3-표적화 gRNA를 포함한 RNP의 첨가 후 T 세포에서 관찰된 상위 5종의 가장 빈번한 indel (출현 순서로, 각각 서열식별번호: 1302-1326). 비변형된 wt 서열로부터의 변화가 제시되며, 삽입은

소문자 ("a", "t", "g" 및 "c")로 나타내어지고 결실은 대시 ("-")로 나타내어진다. indel 빈도는 최우측 칼럼에 제시된다.

도 26: 나타내어진 TET2 엑손 9-표적화 gRNA를 포함한 RNP의 첨가 후 T 세포에서 관찰된 상위 5종의 가장 빈번한 indel (출현 순서로, 각각 서열식별번호: 1327-1356). 비변형된 wt 서열로부터의 변화가 제시되며, 삽입은 소문자 ("a," "t," "g," 및 "c")로 나타내어지고 결실은 대시 ("-")로 나타내어진다. indel 빈도는 최우측 칼럼에 제시된다.

도 27: shRNA TET2 억제제를 코딩하는 렌티바이러스에 대한 반응으로 인한 Jurkat 세포에서의 TET2 녹다운의 결정을 위한 개략적 실험 프로토콜.

도 28: shRNA 감염된 Jurkat 세포에서의 RFP 발현. RFP 발현을 퓨로마이신 처리 후 제6일에 FACS에 의해 결정하였다. RFP 발현에 기초하여, 99% 초과와 shRNA 도입된 jurkat 세포가 퓨로마이신 처리에 의해 선택되었다.

도 29: TET2 shRNA 감염된 Jurkat 세포에서의 tet2의 녹다운 효율. qRT-PCR 실험을 수행하였다. tet1 및 tet3의 발현 수준을 또한 측정하였다.  $\beta$ -액틴은 시험되는 샘플 사이의 상대 유전자 발현을 정량화하기 위한 내부 대조군으로서의 역할을 한다. qRT-PCR의 신뢰성을 증가시키기 위해, 2개의  $\beta$ -액틴 프라이머 및 1개의 RPLP1 프라이머를 이 실험에서 사용하였다.

도 30: Jurkat 세포에서 shRNA에 대한 반응으로 인한 TET2 단백질의 녹다운. 웨스턴 블롯 실험을 수행하였다.

도 31a: Tet2 파괴를 갖는 환자로부터의 CAR+CD8+ T 세포에서의, Tet2 파괴를 갖지 않는 매칭된 시점에서의 동일한 환자로부터의 CAR-CD8+ T 세포에 비한, ATAC 피크의 벤 다이어그램. 박스 플롯은 2개의 세포 집단 사이의 ATAC 풍부화에서의 차이를 나타낸다.

도 31b: Tet2 파괴를 갖는 세포 집단에서의, 그의 대응부에 비해 보다 닫힌 ATAC 피크와 연관된 GO 용어.

도 32a: 정량적 PCR에 의해 측정된 바와 같은 건강한 공여자로부터의 1차 CD8+ T 세포에서의 shRNA에 의한 Tet2의 침묵. GAPDH로 정규화된 발현 (평균, SEM)이 비-표적화 대조군 shRNA에 비한 배수 변화로서 나타내어진다.

도 32b 및 32c: a에 나타내어진 바와 동일한 건강한 공여자에서의 CD3/CD28 자극을 통한 확장후 제14일에서의 중심 기억의 상대 빈도 (도 32b) 및 이펙터 CD8+ T 세포 (도 32c).

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0039] 정의
- [0040] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0041] 단수 용어는 하나 또는 하나 초과 (즉, 적어도 하나)의 물품의 문법적 대상을 지칭한다. 예로서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.
- [0042] 용어 "약"은, 측정가능한 값 예컨대 양, 시간 기간 등을 언급하는 경우에 명시된 값으로부터  $\pm 20\%$ , 또는 일부 경우에  $\pm 10\%$ , 또는 일부 경우에  $\pm 5\%$ , 또는 일부 경우에  $\pm 1\%$ , 또는 일부 경우에  $\pm 0.1\%$ 의 변동을 포괄하는 것으로 의도되고, 이는 이러한 변동이 개시된 방법을 수행하는 데 적절하기 때문이다.
- [0043] 용어 "키메라 항원 수용체" 또는 대안적으로 "CAR"은 면역 이펙터 세포 내에 존재하는 경우에 표적 세포, 전형적으로 암 세포에 대한 특이성, 및 세포내 신호 생성을 갖는 세포를 제공하는, 전형적으로 가장 단순한 실시양태에서 2개의, 폴리펩티드의 세트를 지칭한다. 일부 실시양태에서, CAR은 적어도 세포외 항원 결합 도메인, 막 횡단 도메인 및 하기 정의된 바와 같은 자극 분자 및/또는 공동자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포질 신호전달 도메인 (본원에서 "세포내 신호전달 도메인"으로도 지칭됨)을 포함한다. 일부 측면에서, 폴리펩티드의 세트는 서로 인접한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드의 세트는 이량체화 분자의 존재 시 폴리펩티드를 서로 커플링시킬 수 있는, 예를 들어 항원 결합 도메인을 세포내 신호전달 도메인에 커플링시킬 수 있는 이량체화 스위치를 포함한다. 한 측면에서, 자극 분자는 T 세포 수용체 복합체와 회합된 제타 쇠이다. 한 측면에서, 세포질 신호전달 도메인은 하기 정의된 바와 같은 적어도 1개의 공동자극 분자로부터 유래된 1개 이상의 기능적 신호전달 도메인을 추가로 포함한다. 한 측면에서, 공동자극 분자는 본원에 기재된 공동자극 분자, 예를 들어 4-1BB (즉, CD137), CD27 및/또는 CD28로부터 선택된다. 한 측면에서, CAR은 세포외 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달



도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 한 측면에서, CAR은 세포의 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 공동자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 한 측면에서, CAR은 세포의 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 1개 이상의 공동자극 분자(들)로부터 유래된 2개의 기능적 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 한 측면에서, CAR은 세포의 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 1개 이상의 공동자극 분자(들)로부터 유래된 2개의 기능적 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 한 측면에서 CAR은 CAR 융합 단백질의 아미노-말단 (N-ter)에서 임의의 리더 서열을 포함한다. 한 측면에서, CAR은 세포의 항원 결합 도메인의 N-말단에서 리더 서열을 추가로 포함하며, 여기서 리더 서열은 세포 처리 및 세포막으로의 CAR의 국재화 동안 항원 결합 도메인 (예를 들어, scFv)으로부터 임의로 절단된다.

[0044] 본원에 기재된 것들과 같은 특이적 종양 마커 X를 표적화하는 항원 결합 도메인 (예를 들어, scFv, 또는 TCR)을 포함하는 CAR은 또한 XCAR로 지칭된다. 예를 들어, CD19를 표적화하는 항원 결합 도메인을 포함하는 CAR은 CD19CAR로 지칭된다.

[0045] 용어 "신호전달 도메인"은 정보를 세포 내로 전달함으로써 제2 메신저를 생성하거나 또는 이러한 메신저에 반응하여 이펙터로서 기능함으로써 규정된 신호전달 경로를 통해 세포 활성을 조절하는 작용을 하는 단백질의 기능적 부분을 지칭한다.

[0046] 본원에 사용된 용어 "항체"는 항원에 특이적으로 결합하는 이뮤노글로불린 분자로부터 유래된 단백질, 또는 폴리펩티드 서열을 지칭한다. 항체는 폴리클로날 또는 모노클로날, 다중 또는 단일 체, 또는 무손상 이뮤노글로불린일 수 있고, 천연 공급원으로부터 또는 재조합 공급원으로부터 유래될 수 있다. 항체는 이뮤노글로불린 분자의 사량체일 수 있다.

[0047] 용어 "항체 단편"은 항원의 에피토프와 (예를 들어, 결합, 입체 장애, 안정화/탈안정화, 공간 분포에 의해) 특이적으로 상호작용하는 능력을 보유하는 항체의 적어도 한 부분을 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv 단편, scFv 항체 단편, 디숄피드-연결된 Fv (sdFv), VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편, 선형 항체, 단일 도메인 항체 예컨대 sdAb (VL 또는 VH), 낙타류 VHH 도메인, 항체 단편, 예컨대 힌지 영역에서 디숄피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편으로부터 형성된 다중-특이적 항체, 및 단리된 CDR 또는 항체의 다른 에피토프 결합 단편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 항원 결합 단편은 또한 단일 도메인 항체, 맥시바디, 미니바디, 나노바디, 인트라바디, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, v-NAR 및 비스-scFv 내에 혼입될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Hollinger and Hudson, Nature Biotechnology 23:1126-1136, 2005] 참조). 항원 결합 단편은 또한 폴리펩티드 예컨대 피브로넥틴 유형 III (Fn3)에 기초한 스캐폴드 내로 그라프팅될 수 있다 (피브로넥틴 폴리펩티드 미니바디를 기재한 미국 특허 번호 6,703,199 참조).

[0048] 용어 "scFv"는 경쇄의 가변 영역을 포함하는 적어도 1개의 항체 단편 및 중쇄의 가변 영역을 포함하는 적어도 1개의 항체 단편을 포함하는 융합 단백질을 지칭하며, 여기서 경쇄 및 중쇄 가변 영역은 예를 들어 합성 링커, 예를 들어 짧은 가요성 폴리펩티드 링커를 통해 인접하여 연결되고, 단일 체 폴리펩티드로서 발현될 수 있고, 여기서 scFv는 그것이 유래된 무손상 항체의 특이성을 보유한다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 scFv는 VL 및 VH 가변 영역을 임의의 순서로 가질 수 있고, 예를 들어 폴리펩티드의 N-말단 및 C-말단과 관련하여, scFv는 VL-링커-VH를 포함할 수 있거나 또는 VH-링커-VL을 포함할 수 있다.

[0049] 항체 또는 그의 항체 단편을 포함하는 본 발명의 CAR의 부분은 항원 결합 도메인이 예를 들어 단일 도메인 항체 단편 (sdAb), 단일 체 항체 (scFv), 인간화 항체 또는 이종특이적 항체를 포함하는 인접 폴리펩티드 체의 일부로서 발현되는 다양한 형태로 존재할 수 있다 (Harlow et al., 1999, In: Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY; Harlow et al., 1989, In: Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York; Houston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; Bird et al., 1988, Science 242:423-426). 한 측면에서, 본 발명의 CAR 조성물의 항원 결합 도메인은 항체 단편을 포함한다. 추가 측면에서, CAR은 scFv를 포함하는 항체 단편을 포함한다. 주어진 CDR의 정확한 아미노산 서열 경계는 문헌 [Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD] ("카바트" 넘버링 스킴), 문헌 [Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948] ("코티아" 넘버링 스킴), 또는 그의 조합에 의해 기재된 것들을 포함하는 다수의 널리 공지된 스킴 중 어느 것을 사용하여 결정될 수 있다.

- [0050] 본원에 사용된 용어 "결합 도메인" 또는 "항체 분자"는 적어도 1개의 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열을 포함하는 단백질, 예를 들어 이뮤노글로불린쇄 또는 그의 단편을 지칭한다. 용어 "결합 도메인" 또는 "항체 분자"는 항체 및 항체 단편을 포괄한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 다중특이적 항체 분자이고, 예를 들어 이는 복수개의 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열을 포함하며, 여기서 복수개 중 제1 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열은 제1 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖고 복수개 중 제2 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열은 제2 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖는다. 한 실시양태에서, 다중특이적 항체 분자는 이중특이적 항체 분자이다. 이중특이적 항체는 2개 이하의 항원에 대해 특이성을 갖는다. 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제1 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제2 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열을 특징으로 한다.
- [0051] 항체 또는 그의 항체 단편을 포함하는 본 발명의 CAR의 부분은 항원 결합 도메인이 예를 들어 단일 도메인 항체 단편(sdAb), 단일쇄 항체(scFv), 인간화 항체, 또는 이중특이적 항체를 포함하는 인접 폴리펩티드쇄의 일부로서 발현되는 다양한 형태로 존재할 수 있다(Harlow et al., 1999, In: Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY; Harlow et al., 1989, In: Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York; Houston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; Bird et al., 1988, Science 242:423-426). 한 측면에서, 본 발명의 CAR 조성물의 항원 결합 도메인은 항체 단편을 포함한다. 추가 측면에서, CAR은 scFv를 포함하는 항체 단편을 포함한다.
- [0052] 용어 "항체 중쇄"는 그의 자연 발생 입체형태로 항체 분자에 존재하고 통상적으로 항체가 속하는 부류를 결정하는, 폴리펩티드쇄의 2개의 유형 중 더 큰 것을 지칭한다.
- [0053] 용어 "항체 경쇄"는 그의 자연 발생 입체형태로 항체 분자에 존재하는 폴리펩티드쇄의 2개의 유형 중 더 작은 것을 지칭한다. 카파( $\kappa$ ) 및 람다( $\lambda$ ) 경쇄는 2개의 주요 항체 경쇄 이소형을 지칭한다.
- [0054] 용어 "재조합 항체"는 재조합 DNA 기술을 사용하여 생성된 항체, 예컨대 예를 들어 박테리오파지 또는 효모 발현 시스템에 의해 발현된 항체를 지칭한다. 용어는 또한 항체를 코딩하는 DNA 분자의 합성에 의해 생성된 항체를 의미하는 것으로 해석되어야 하고, DNA 분자는 항체 단백질, 또는 항체를 특징하는 아미노산 서열을 발현하며, 여기서 DNA 또는 아미노산 서열은 관련 기술분야에서 이용가능하고 널리 공지된 재조합 DNA 또는 아미노산 서열 기술을 사용하여 얻어졌다.
- [0055] 용어 "항원" 또는 "Ag"는 면역 반응을 유발하는 분자를 지칭한다. 이러한 면역 반응은 항체 생산, 또는 특이적 면역학적-적격 세포의 활성화, 또는 둘 다를 수반할 수 있다. 통상의 기술자는 실질적으로 모든 단백질 또는 펩티드를 포함한 임의의 거대분자가 항원으로서의 역할을 할 수 있음을 이해할 것이다. 게다가, 항원은 재조합 또는 게놈 DNA로부터 유래될 수 있다. 통상의 기술자는 면역 반응을 도출하는 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열 또는 부분적인 뉴클레오티드 서열을 포함하는 임의의 DNA가 따라서 본원에 사용된 용어 "항원"을 코딩함을 이해할 것이다. 게다가, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 항원이 단지 유전자의 전장 뉴클레오티드 서열에 의해서만 코딩될 필요는 없음을 이해할 것이다. 본 발명이 1개 초과 유전자의 부분적인 뉴클레오티드 서열의 사용을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니고, 이들 뉴클레오티드 서열이 목적하는 면역 반응을 도출하는 폴리펩티드를 코딩하기 위해 다양한 조합으로 배열됨이 용이하게 분명하다. 더욱이, 통상의 기술자는 항원이 "유전자"에 의해 코딩될 필요가 전혀 없음을 이해할 것이다. 항원이 합성되어 생성될 수 있거나 또는 생물학적 샘플로부터 유래될 수 있거나, 또는 폴리펩티드 이외의 거대분자일 수 있음이 용이하게 분명하다. 이러한 생물학적 샘플은 조직 샘플, 종양 샘플, 세포 또는 다른 생물학적 성분을 갖는 유체를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0056] 용어 "항암 효과"는, 예를 들어 종양 부피의 감소, 암 세포의 수의 감소, 전이의 수의 감소, 기대 수명의 증가, 암 세포 증식의 감소, 암 세포 생존의 감소, 또는 암성 상태와 연관된 다양한 생리학적 증상의 호전을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 다양한 수단에 의해 나타내어질 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다. "항암 효과"는 또한 먼저 암 발생의 예방에서 펩티드, 폴리뉴클레오티드, 세포 및 항체의 능력에 의해 나타내어질 수 있다. 용어 "항종양 효과"는, 예를 들어 종양 부피의 감소, 종양 세포의 수의 감소, 종양 세포 증식의 감소, 또는 종양 세포 생존의 감소를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 다양한 수단에 의해 나타내어질 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다.
- [0057] 용어 "자가"는 이후 개체에게 재도입될, 동일한 개체로부터 유래된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0058] 용어 "동종"은 물질이 도입되는 개체와 동일한 종의 상이한 동물로부터 유래된 임의의 물질을 지칭한다. 2종

이상의 개체는 1개 이상의 유전자좌에서의 유전자가 동일하지 않은 경우에 서로 동종인 것으로 언급된다. 일부 측면에서, 동일한 종의 개체로부터의 동종 물질은 항원과 상호작용하기에 유전적으로 충분히 상이할 수 있다.

[0059] 용어 "이종"은 상이한 종의 동물로부터 유래된 이식편을 지칭한다.

[0060] 용어 "암"은 이상 세포의 비제어된 성장을 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 암 세포는 국부로 또는 혈류 및 림프계를 통해 신체의 다른 부분으로 확산될 수 있다. 다양한 암의 예가 본원에 기재되어 있고 유방암, 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 피부암, 췌장암, 결장직장암, 신암, 간암, 뇌암, 림프종, 백혈병, 폐암 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용어 "종양" 및 "암"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되며, 예를 들어 용어 둘 다는 고형 및 액상, 예를 들어 미만성 또는 순환성 종양을 포괄한다. 본원에 사용된 용어 "암" 또는 "종양"은 전암성, 뿐만 아니라 악성 암 및 종양을 포함한다.

[0061] 본원에 사용된 용어 "로부터 유래된"은 제1 및 제2 분자 사이의 관계를 나타낸다. 이는 일반적으로 제1 분자와 제2 분자 사이의 구조적 유사성을 지칭하고 제2 분자로부터 유래된 제1 분자에 대해 과정 또는 공급원 제한을 내포하거나 또는 포함하지 않는다. 예를 들어, CD3제타 분자로부터 유래된 세포내 신호전달 도메인의 경우에, 세포내 신호전달 도메인은 요구되는 기능, 즉 적절한 조건 하에 신호를 생성하는 능력을 갖도록 하기에 충분한 CD3제타 구조를 보유한다. 이는 세포내 신호전달 도메인을 생산하는 특정한 과정에 대한 제한을 내포하거나 또는 포함하지 않고, 예를 들어, 이는 세포내 신호전달 도메인을 제공하기 위해 반드시 CD3제타 서열로 출발하여 원치않는 서열을 결실시키거나, 또는 돌연변이를 부과하여 세포내 신호전달 도메인에 도달해야한다는 것을 의미하지 않는다.

[0062] 어구 "본원에 기재된 바와 같은 종양 항원의 발현과 연관된 질환"은, 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원의 발현과 연관된 질환 또는 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원을 발현하는 세포와 연관된 상태 (예를 들어, 증식성 질환 예컨대 암 또는 악성종양 또는 전암성 상태 예컨대 골수이형성증, 골수이형성 증후군 또는 전백혈병을 포함); 또는 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원을 발현하는 세포와 연관된 비암 관련 적응증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원의 발현과 연관된 암은 혈액암이다. 한 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원의 발현과 연관된 암은 고형 암이다. 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원의 발현과 연관된 추가의 질환은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원의 발현과 연관된 비정형 및/또는 비-전형적 암, 악성종양, 전암성 상태 또는 증식성 질환을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원의 발현과 연관된 비-암 관련 적응증은 예를 들어, 자가면역 질환, (예를 들어, 루푸스), 염증성 장애 (알레르기 및 천식) 및 이식을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 종양 항원-발현 세포는 종양 항원을 코딩하는 mRNA를 발현하거나, 또는 임의의 시점에 발현하였다. 한 실시양태에서, 종양 항원-발현 세포는 종양 항원 단백질 (예를 들어, 야생형 또는 돌연변이체)을 생산하고, 종양 항원 단백질은 정상 수준 또는 감소된 수준으로 존재할 수 있다. 한 실시양태에서, 종양 항원-발현 세포는 검출가능한 수준의 종양 항원 단백질을 한 시점에 생산하고, 후속하여 실질적으로 어떠한 검출가능한 종양 항원 단백질도 생산하지 않았다.

[0063] 용어 "보존적 서열 변형"은 아미노산 서열을 함유하는 항체 또는 항체 단편의 결합 특징에 유의한 영향을 미치거나 또는 변경하지 않는 아미노산 변형을 지칭한다. 이러한 보존적 변형은 아미노산 치환, 부가 및 결실을 포함한다. 변형은 관련 기술분야에 공지된 표준 기술, 예컨대 부위-지정 돌연변이유발 및 PCR-매개 돌연변이유발에 의해 본 발명의 항체 또는 항체 단편 내로 도입될 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체된 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리는 관련 기술분야에 정의되어 있다. 이들 패밀리는 염기성 측쇄 (예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄 (예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄 (예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 트립토판), 비극성 측쇄 (예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 베타-분지형 측쇄 (예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄 (예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다. 따라서, 본 발명의 CAR 내의 1개 이상의 아미노산 잔기는 동일한 측쇄 패밀리로부터의 다른 아미노산 잔기로 대체될 수 있고 변경된 CAR은 본원에 기재된 기능적 검정을 사용하여 시험될 수 있다.

[0064] 용어 "자극"은 자극 분자 (예를 들어, TCR/CD3 복합체 또는 CAR)가 그의 동족 리간드 (또는 CAR의 경우에 종양 항원)와 결합하여 그에 의해 신호 전달 사건, 예컨대 비제한적으로 TCR/CD3 복합체를 통한 신호 전달 또는 적절한 NK 수용체 또는 CAR의 신호전달 도메인을 통한 신호 전달을 매개함으로써 유도되는 1차 반응을 지칭한다. 자극은 특정 분자의 변경된 발현을 매개할 수 있다.

- [0065] 용어 "자극 분자"는 면역 세포 신호전달 경로의 적어도 일부 측면에 대한 자극 방식에서 면역 세포의 활성화를 조절하는 세포질 신호전달 서열(들)을 제공하는 면역 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포, B 세포)에 의해 발현되는 분자를 지칭한다. 한 측면에서, 신호는 예를 들어 펩티드로 로딩된 MHC 분자와 TCR/CD3 복합체의 결합에 의해 개시되고, 증식, 활성화, 분화 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 T 세포 반응의 매개를 일으키는 1차 신호이다. 자극 방식으로 작용하는 1차 세포질 신호전달 서열 ("1차 신호전달 도메인"으로도 지칭됨)은 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 공지된 신호전달 모티프를 함유할 수 있다. 본 발명에서 특히 유용한 세포질 신호전달 서열을 함유하는 ITAM의 예는 CD3 제타, 통상적인 FcR 감마 (FCER1G), Fc 감마 RIIa, FcR 베타 (Fc 엡실론 R1b), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD79a, CD79b, DAP10, 및 DAP12로부터 유래된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 특정한 CAR에서, 본 발명의 임의의 하나 이상의 CAR 내의 세포내 신호전달 도메인은 세포내 신호전달 서열, 예를 들어 CD3-제타의 1차 신호전달 서열을 포함한다. 본 발명의 특정한 CAR에서, CD3-제타의 1차 신호전달 서열은 서열식별번호: 18로서 제공된 서열, 또는 비-인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 등가의 잔기이다. 본 발명의 특정한 CAR에서, CD3-제타의 1차 신호전달 서열은 서열식별번호: 20에 제공된 바와 같은 서열, 또는 비-인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 등가의 잔기이다.
- [0066] 용어 "항원 제시 세포" 또는 "APC"는 면역계 세포, 예컨대 보조 세포 (예를 들어, B-세포, 수지상 세포 등)를 지칭하며 이는 그의 표면 상에 주요 조직적합성 복합체 (MHC)와 복합체화된 외래 항원을 디스플레이한다. T-세포는 그의 T-세포 수용체 (TCR)를 사용하여 이들 복합체를 인식할 수 있다.
- [0067] APC는 항원을 처리하고 이들을 T-세포에 제시한다.
- [0068] 본원에 사용된 용어 "세포내 신호전달 도메인"은 분자의 세포내 부분을 지칭한다. 세포내 신호전달 도메인은 CAR 함유 세포, 예를 들어 CART 세포의 면역 이펙터 기능을 촉진하는 신호를 생성한다. 예를 들어 CART 세포에서의 면역 이펙터 기능의 예는 시토카인의 분비를 포함한 세포용해 활성 및 헬퍼 활성을 포함한다.
- [0069] 한 실시양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 1차 세포내 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 예시적인 1차 세포내 신호전달 도메인은 1차 자극, 또는 항원 의존성 자극을 담당하는 분자로부터 유래된 것들을 포함한다. 한 실시양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 세포내 도메인을 포함할 수 있다. 예시적인 공동자극 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 신호, 또는 항원 비의존성 자극을 담당하는 분자로부터 유래된 것들을 포함한다. 예를 들어, CART의 경우에, 1차 세포내 신호전달 도메인은 T 세포 수용체의 세포질 서열을 포함할 수 있고, 공동자극 세포내 신호전달 도메인은 보조-수용체 또는 공동자극 분자로부터의 세포질 서열을 포함할 수 있다.
- [0070] 1차 세포내 신호전달 도메인은 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 공지된 신호전달 모티프를 포함할 수 있다. 1차 세포질 신호전달 서열을 함유하는 ITAM의 예는 CD3 제타, 통상적인 FcR 감마 (FCER1G), Fc 감마 RIIa, FcR 베타 (Fc 엡실론 R1b), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD79a, CD79b, DAP10, 및 DAP12로부터 유래된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0071] 용어 "제타" 또는 대안적으로 "제타 쇠", "CD3-제타" 또는 "TCR-제타"는 진뱅크 수탁 번호 BAG36664.1로서 제공된 단백질 또는 비-인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 등가의 잔기로서 정의되고, "제타 자극 도메인" 또는 대안적으로 "CD3-제타 자극 도메인" 또는 "TCR-제타 자극 도메인"은 T 세포 활성화를 위해 필요한 초기 신호를 기능적으로 전달하기에 충분한 제타 쇠의 세포질 도메인으로부터의 아미노산 잔기, 또는 그의 기능적 유도체로서 정의된다. 한 측면에서, 제타의 세포질 도메인은 진뱅크 수탁 번호 BAG36664.1의 잔기 52 내지 164 또는 그의 기능적 오르토로그인 비-인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 등가의 잔기를 포함한다. 한 측면에서, "제타 자극 도메인" 또는 "CD3-제타 자극 도메인"은 서열식별번호: 18로서 제공된 서열이다. 한 측면에서, "제타 자극 도메인" 또는 "CD3-제타 자극 도메인"은 서열식별번호: 20으로서 제공된 서열이다.
- [0072] 용어 "공동자극 분자"는 공동자극 리간드에 특이적으로 결합함으로써, T 세포에 의한 공동자극 반응, 예컨대 비제한적으로 증식을 매개하는 T 세포 상의 동족 결합 파트너를 지칭한다. 공동자극 분자는 효율적인 면역 반응에 기여하는 항원 수용체 이외의 세포 표면 분자 또는 그의 리간드이다. 공동자극 분자는 MHC 부류 I 분자, BTLA 및 톨 리간드 수용체, 뿐만 아니라 OX40, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 및 4-1BB (CD137)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 공동자극 분자의 추가의 예는 CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, Nkp80 (KLRF1), Nkp44, Nkp30, Nkp46, CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8 베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f,



ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, 및 CD83에 특이적으로 결합하는 리간드를 포함한다.

- [0073] 공동자극 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 분자의 세포내 부분일 수 있다. 공동자극 분자는 하기 단백질 패밀리로 나타내어질 수 있다: TNF 수용체 단백질, 이류노글로불린-유사 단백질, 시토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구성 활성화 분자 (SLAM 단백질), 및 활성화 NK 세포 수용체. 이러한 분자의 예는 CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, GITR, CD30, CD40, ICOS, BAFR, HVEM, ICAM-1, 림프구 기능-연관 항원-1 (LFA-1), CD2, CDS, CD7, CD287, LIGHT, NKG2C, NKG2D, SLAMF7, NKp80, NKp30, NKp44, NKp46, CD160, B7-H3, 및 CD83에 특이적으로 결합하는 리간드 등을 포함한다.
- [0074] 세포내 신호전달 도메인은 그것이 유래된 분자의 전체 세포내 부분, 또는 전체 천연 세포내 신호전달 도메인, 또는 그의 기능적 단편 또는 유도체를 포함할 수 있다.
- [0075] 용어 "4-1BB"는 진뱅크 수탁 번호 AAA62478.2로서 제공된 아미노산 서열, 또는 비-인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 등가의 잔기를 갖는 TNFR 슈퍼패밀리의 구성원을 지칭하고; "4-1BB 공동자극 도메인"은 진뱅크 수탁 번호 AAA62478.2의 아미노산 잔기 214-255, 또는 비-인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 등가의 잔기로서 정의된다. 한 측면에서, "4-1BB 공동자극 도메인"은 서열식별번호: 14로서 제공된 서열 또는 비-인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 등가의 잔기이다.
- [0076] 본원에 사용된 용어 "면역 이펙터 세포"는 면역 반응, 예를 들어 면역 이펙터 반응의 촉진에 수반되는 세포를 지칭한다. 면역 이펙터 세포의 예는 T 세포, 예를 들어 알파/베타 T 세포 및 감마/델타 T 세포, B 세포, 자연 킬러 (NK) 세포, 자연 킬러 T (NKT) 세포, 비만 세포 및 골수-유래 식세포를 포함한다.
- [0077] 본원에 사용된 용어 "면역 이펙터 기능 또는 면역 이펙터 반응"은, 예를 들어 표적 세포의 면역 공격을 증진시키거나 또는 촉진하는 면역 이펙터 세포의 기능 또는 반응을 지칭한다. 예를 들어, 면역 이펙터 기능 또는 반응은 표적 세포의 사멸, 또는 성장 또는 증식의 억제를 촉진하는 T 또는 NK 세포의 특성을 지칭한다. T 세포의 경우에, 1차 자극 및 공동자극은 면역 이펙터 기능 또는 반응의 예이다.
- [0078] 용어 "코딩하는"은 뉴클레오타이드 (예를 들어, rRNA, tRNA 및 mRNA)의 규정된 서열 또는 아미노산의 규정된 서열 및 그로부터 생성된 생물학적 특성을 갖는, 생물학적 과정에서 다른 중합체 및 거대분자의 합성을 위한 주형으로서의 역할을 하는 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 유전자, cDNA, 또는 mRNA 내의 뉴클레오타이드의 특정한 서열의 고유한 특성을 지칭한다. 따라서, 유전자, cDNA, 또는 RNA는 그러한 유전자에 상응하는 mRNA의 전사 및 번역이 세포 또는 다른 생물학적 시스템에서 단백질을 생산하는 경우에 단백질을 코딩한다. 뉴클레오타이드 서열이 mRNA 서열과 동일하고 통상적으로 서열 목록에서 제공되는 코딩 가닥, 및 유전자 또는 cDNA의 전사를 위한 주형으로 사용되는 비-코딩 가닥 둘 다는 그러한 유전자 또는 cDNA의 단백질 또는 다른 생성물을 코딩하는 것으로 지칭될 수 있다.
- [0079] 달리 명시되지 않는 한, "아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열"은, 서로 축중성 버전이고 동일한 아미노산 서열을 코딩하는 모든 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 어구 단백질 또는 RNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 또한 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 일부 버전에서 인트론(들)을 함유할 수 있는 정도로 인트론을 포함할 수 있다.
- [0080] 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되고 본원에 기재된 바와 같이 특정한 생물학적 결과를 달성하는 데 효과적인 화합물, 제제, 물질, 또는 조성물의 양을 지칭한다.
- [0081] 용어 "내인성"은 유기체, 세포, 조직 또는 계통으로부터의, 또는 그 내부에서 생산된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0082] 용어 "외인성"은 유기체, 세포, 조직 또는 계통의 외부로부터 도입되거나 또는 외부에서 생산된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0083] 용어 "발현"은 프로모터에 의해 유도되는 특정한 뉴클레오타이드 서열의 전사 및/또는 번역을 지칭한다.
- [0084] 용어 "전달 벡터"는 단리된 핵산을 포함하고 단리된 핵산을 세포의 내부에 전달하기 위해 사용될 수 있는 물질의 조성물을 지칭한다. 선형 폴리뉴클레오타이드, 이온성 또는 친양쪽성 화합물과 회합된 폴리뉴클레오타이드, 플

라스미드, 및 바이러스를 포함하나 이에 제한되지는 않는 수많은 벡터가 관련 기술분야에 공지되어 있다. 따라서, 용어 "전달 벡터"는 자율 복제 플라스미드 또는 바이러스를 포함한다. 용어는 또한 세포 내로의 핵산의 전달을 용이하게 하는 비-플라스미드 및 비-바이러스 화합물, 예컨대 예를 들어 폴리리신 화합물, 리포솜 등을 추가로 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 바이러스 전달 벡터의 예는 아데노바이러스 벡터, 아데노-연관 바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, 렌티바이러스 벡터 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0085] 용어 "발현 벡터"는 발현될 뉴클레오타이드 서열에 작동가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터를 지칭한다. 발현 벡터는 발현을 위한 충분한 시스-작용 요소를 포함하며; 발현을 위한 다른 요소는 숙주 세포에 의해 또는 시험관내 발현 시스템에서 공급될 수 있다. 발현 벡터는 재조합 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 코스미드, 플라스미드 (예를 들어, 네이키드이거나 또는 리포솜 내에 함유됨) 및 바이러스 (예를 들어, 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스, 및 아데노-연관 바이러스)를 포함하는 관련 기술분야에 공지된 모든 것들을 포함한다.

[0086] 용어 "렌티바이러스"는 레트로비리다에(Retroviridae) 과의 속을 지칭한다. 렌티바이러스는 비-분열 세포를 감염시킬 수 있다는 점에서 레트로바이러스 중에서 특유하며; 그들은 유의한 양의 유전자 정보를 숙주 세포의 DNA 내로 전달할 수 있고, 따라서 그들은 유전자 전달 벡터의 가장 효율적인 방법 중 하나이다. HIV, SIV, 및 FIV 는 모두 렌티바이러스의 예이다.

[0087] 용어 "렌티바이러스 벡터"는 특히 문헌 [Milone et al., Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009)]에서 제공되는 바와 같은 자기-불활성화 렌티바이러스 벡터를 포함한, 렌티바이러스 게놈의 적어도 일부로부터 유래된 벡터를 지칭한다. 임상에서 사용될 수 있는 렌티바이러스 벡터의 다른 예는 예를 들어 옥스포드 바이오메디카(Oxford BioMedica)로부터의 렌티벡터(LENTIVECTOR)® 유전자 전달 기술, 렌티젠(Lentigen)으로부터의 렌티맥스(LENTIMAX)™ 벡터 시스템 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 비임상 유형의 렌티바이러스 벡터가 또한 이용가능하고 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있을 것이다.

[0088] 용어 "상동성" 또는 "동일성"은 2개의 중합체 분자 사이, 예를 들어 2개의 핵산 분자, 예컨대, 2개의 DNA 분자 또는 2개의 RNA 분자 사이, 또는 2개의 폴리펩티드 분자 사이의 서브유닛 서열 동일성을 지칭한다. 2개의 분자들 다 내의 서브유닛 위치가 동일한 단량체 서브유닛에 의해 점유된 경우; 예를 들어, 각각의 2개의 DNA 분자 내의 위치가 아데닌에 의해 점유된 경우에, 이어서 이들은 그 위치에서 상동이거나 또는 동일하다. 2개의 서열 사이의 상동성은 매칭되는 또는 상동성 위치의 수의 직접적인 함수이며; 예를 들어, 2개의 서열 내의 위치의 절반 (예를 들어, 중합체 10개 서브유닛 길이 내의 5개의 위치)이 상동성인 경우에, 2개의 서열은 50% 상동성이고; 위치의 90% (예를 들어, 10개 중 9개)가 매칭되거나 또는 상동성인 경우에, 2개의 서열은 90% 상동성이다.

[0089] 비-인간 (예를 들어, 무린) 항체의 "인간화" 형태는 비-인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 이뮤노글로불린, 이뮤노글로불린 쇄 또는 그의 단편 (예컨대 Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> 또는 항체의 다른 항원-결합 하위서열)이다. 대개, 인간화 항체 및 그의 항체 단편은 수용자의 상보성-결정 영역 (CDR)으로부터의 잔기가 목적하는 특이성, 친화도, 및 능력을 갖는 비-인간 중 (공여자 항체), 예컨대 마우스, 래트 또는 토끼의 CDR로부터의 잔기로 대체된 인간 이뮤노글로불린 (수용자 항체 또는 항체 단편)이다. 일부 경우에, 인간 이뮤노글로불린의 Fv 프레임워크 영역 (FR) 잔기는 상응하는 비-인간 잔기로 대체된다. 게다가, 인간화 항체/항체 단편은 수용자 항체에서도, 유입된 CDR 또는 프레임워크 서열에서도, 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 또는 항체 단편 성능을 추가로 정밀화하고 최적화할 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체 또는 그의 항체 단편은 적어도 하나의, 및 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역은 비-인간 이뮤노글로불린의 그것에 상응하고, FR 영역의 모든 또는 유의한 부분은 인간 이뮤노글로불린 서열의 것들이다. 인간화 항체 또는 항체 단편은 또한 이뮤노글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 이뮤노글로불린의 그것을 포함할 수 있다. 추가의 세부사항에 대해, 문헌 [Jones et al., Nature, 321: 522-525, 1986; Reichmann et al., Nature, 332: 323-329, 1988; Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596, 1992]를 참조한다.

[0090] "완전 인간"은 전체 분자가 인간 기원이거나 또는 항체 또는 이뮤노글로불린의 인간 형태와 동일한 아미노산 서열로 이루어진 이뮤노글로불린, 예컨대 항체 또는 항체 단편을 지칭한다.

[0091] 용어 "단리된"은 천연 상태에서부터 변경되거나 또는 제거됨을 의미한다. 예를 들어, 살아있는 동물에 자연적으로 존재하는 핵산 또는 펩티드는 "단리된" 것이 아니지만, 그의 천연 상태의 공존하는 물질로부터 부분적으로 또는 완전히 분리된 동일한 핵산 또는 펩티드는 "단리된" 것이다. 단리된 핵산 또는 단백질은 실질적으로 정제

된 형태로 존재할 수 있거나, 또는 비-천연 환경 예컨대, 예를 들어, 숙주 세포에 존재할 수 있다.

- [0092] 본 발명의 문맥에서, 통상적으로 발생하는 핵산 염기에 대해 하기 약어가 사용된다. "A"는 아데노신을 지칭하고, "C"는 시토신을 지칭하고, "G"는 구아노신을 지칭하고, "T"는 티미딘을 지칭하고, "U"는 우리딘을 지칭한다.
- [0093] 용어 "작동가능하게 연결된" 또는 "전사 제어"는 조절 서열과 이중 핵산 서열 사이의 기능적 연결을 지칭하며, 이는 후자의 발현을 일으킨다. 예를 들어, 제1 핵산 서열은 제1 핵산 서열이 제2 핵산 서열과 기능적 관계로 배치되는 경우에 제2 핵산 서열과 작동가능하게 연결된다. 예를 들어, 프로모터는 프로모터가 코딩 서열의 전사 또는 발현에 영향을 미치는 경우에 코딩 서열에 작동가능하게 연결된다. 작동가능하게 연결된 DNA 서열은 서로 인접할 수 있고, 예를 들어 2개의 단백질 코딩 영역을 연결하기 위해 필요한 경우에, 동일한 리딩 프레임 내에 존재한다.
- [0094] 용어 면역원성 조성물의 "비경구" 투여는, 예를 들어 피하 (s.c.), 정맥내 (i.v.), 근육내 (i.m.), 또는 흉골내 주사, 종양내, 또는 주입 기술을 포함한다.
- [0095] 용어 "핵산" 또는 "폴리뉴클레오타이드"는 단일- 또는 이중-가닥 형태의 데옥시리보핵산 (DNA) 또는 리보핵산 (RNA) 및 그의 중합체를 지칭한다. 구체적으로 제한되지 않는 한, 용어는 참조 핵산과 유사한 결합 특성을 갖고 자연 발생 뉴클레오타이드와 유사한 방식으로 대사되는 천연 뉴클레오타이드의 공지된 유사체를 함유하는 핵산을 포괄한다. 달리 나타내지 않는 한, 특정한 핵산 서열은 또한 명시적으로 나타내어진 서열 뿐만 아니라 그의 보존적으로 변형된 변이체 (예를 들어, 축중성 코돈 치환), 대립유전자, 오르토로그, SNP, 및 상보적 서열을 암시적으로 포괄한다. 구체적으로, 축중성 코돈 치환은 하나 이상의 선택된 (또는 모든) 코돈의 제3 위치가 혼합-염기 및/또는 데옥시이노신 잔기로 치환된 서열을 생성함으로써 달성될 수 있다 (Batzner et al., Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991); Ohtsuka et al., J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985); 및 Rossolini et al., Mol. Cell. Probes 8:91-98 (1994)).
- [0096] 용어 "펩티드", "폴리펩티드", 및 "단백질"은 상호교환가능하게 사용되고, 펩티드 결합에 의해 공유 연결된 아미노산 잔기로 구성된 화합물을 지칭한다. 단백질 또는 펩티드는 적어도 2개의 아미노산을 함유하여야 하고, 단백질 또는 펩티드 서열을 구성할 수 있는 아미노산의 최대 수에 대한 어떠한 제한도 존재하지 않는다. 폴리펩티드는 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 2개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩티드 또는 단백질을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어는 통상적으로 관련 기술분야에서 예를 들어 펩티드, 올리고펩티드 및 올리고머로도 지칭되는 짧은 쇠, 및 많은 유형이 존재하는, 일반적으로 관련 기술분야에서 단백질로 지칭되는 더 긴 쇠 둘 다를 지칭한다. "폴리펩티드"는 특히, 예를 들어 생물학적 활성 단편, 실질적으로 상동인 폴리펩티드, 올리고펩티드, 동종이량체, 이종이량체, 폴리펩티드의 변이체, 변형된 폴리펩티드, 유도체, 유사체, 융합 단백질을 포함한다. 폴리펩티드는 천연 펩티드, 재조합 펩티드, 또는 그의 조합을 포함한다.
- [0097] 용어 "프로모터"는 폴리뉴클레오타이드 서열의 특이적 전사를 개시하기 위해 요구되는, 세포의 합성 기구, 또는 도입된 합성 기구에 의해 인식되는 DNA 서열을 지칭한다.
- [0098] 용어 "프로모터/조절 서열"은 프로모터/조절 서열에 작동가능하게 연결된 유전자 생성물의 발현을 위해 요구되는 핵산 서열을 지칭한다. 일부 경우에, 이 서열은 코어 프로모터 서열일 수 있고 다른 경우에 이 서열은 또한 인핸서 서열 및 유전자 생성물의 발현을 위해 요구되는 다른 조절 요소를 포함할 수 있다. 프로모터/조절 서열은 예를 들어 조직 특이적 방식으로 유전자 생성물을 발현하는 것일 수 있다.
- [0099] 용어 "구성적" 프로모터는, 유전자 생성물을 코딩하거나 또는 특정하는 폴리뉴클레오타이드와 작동가능하게 연결된 경우에 유전자 생성물이 세포의 대부분의 또는 모든 생리학적 조건 하에 세포에서 생산되도록 하는 뉴클레오타이드 서열을 지칭한다.
- [0100] 용어 "유도성" 프로모터는, 유전자 생성물을 코딩하거나 또는 특정하는 폴리뉴클레오타이드와 작동가능하게 연결된 경우에 실질적으로 단지 프로모터에 상응하는 유도인자가 세포에 존재하는 경우에만 유전자 생성물이 세포에서 생산되도록 하는 뉴클레오타이드 서열을 지칭한다.
- [0101] 용어 "조직-특이적" 프로모터는, 유전자에 의해 코딩되거나 또는 특정되는 폴리뉴클레오타이드와 작동가능하게 연결된 경우에 실질적으로 단지 세포가 프로모터에 상응하는 조직 유형의 세포인 경우에만 유전자 생성물이 세포에서 생산되도록 하는 뉴클레오타이드 서열을 지칭한다.
- [0102] 용어 "암 연관 항원" 또는 "종양 항원"은 상호교환가능하게, 전체로 또는 단편 (예를 들어, MHC/펩티드)으로서

암 세포의 표면 상에서 발현되고, 약리학적 작용제의 암 세포에 대한 우선적인 표적화에 유용한 분자 (전형적으로 단백질, 탄수화물 또는 지질)를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 종양 항원은 정상 세포 및 암 세포 둘 다에 의해 발현되는 마커, 예를 들어 계열 마커, 예를 들어 B 세포 상의 CD19이다. 일부 실시양태에서, 종양 항원은 정상 세포와 비교하여 암 세포에서, 예를 들어 정상 세포와 비교하여 1-배 과다발현, 2-배 과다발현, 3-배 과다발현 또는 그 초과로 과다발현되는 세포 표면 분자이다. 일부 실시양태에서, 종양 항원은 암 세포에서 부적절하게 합성된 세포 표면 분자, 예를 들어 정상 세포 상에서 발현되는 분자와 비교하여 결실, 부가 또는 돌연변이를 함유하는 분자이다. 일부 실시양태에서, 종양 항원은 전체로 또는 단편 (예를 들어, MHC/펩티드)으로서 암 세포의 세포 표면 상에서 독점적으로 발현되고, 정상 세포의 표면 상에서는 합성되거나 또는 발현되지 않을 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 CAR은 MHC 제시 펩티드에 결합하는 항원 결합 도메인 (예를 들어, 항체 또는 항체 단편)을 포함하는 CAR을 포함한다. 통상적으로, 내인성 단백질로부터 유래된 펩티드는 주요 조직적 합성 복합체 (MHC) 부류 I 분자의 포켓을 채우고, CD8+ T 림프구 상의 T 세포 수용체 (TCR)에 의해 인식된다. MHC 부류 I 복합체는 모든 유핵 세포에 의해 구성적으로 발현된다. 암에서, 바이러스-특이적 및/또는 종양-특이적 펩티드/MHC 복합체는 면역요법을 위한 세포 표면 표적의 고유한 부류를 나타낸다. 인간 백혈구 항원 (HLA)-A1 또는 HLA-A2와 관련하여, 바이러스 또는 종양 항원으로부터 유래된 TCR-유사 항체 표적화 펩티드가 기재되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Sastry et al., J Virol. 2011 85(5):1935-1942; Sergeeva et al., Blood, 2011 117(16):4262-4272; Verma et al., J Immunol 2010 184(4):2156-2165; Willemsen et al., Gene Ther 2001 8(21):1601-1608 ; Dao et al., Sci Transl Med 2013 5(176):176ra33 ; Tassev et al., Cancer Gene Ther 2012 19(2):84-100] 참조). 예를 들어, TCR-유사 항체는 라이브러리, 예컨대 인간 scFv 파지 디스플레이된 라이브러리의 스크리닝으로부터 확인될 수 있다.

[0103] 용어 "종양-지지 항원" 또는 "암-지지 항원"은 상호교환가능하게, 그 자체가 암성은 아니지만, 예를 들어 암 세포의 성장 또는 생존, 예를 들어 면역 세포에 대한 저항성을 촉진함으로써 암 세포를 지지하는, 세포의 표면 상에서 발현된 분자 (전형적으로 단백질, 탄수화물 또는 지질)를 지칭한다. 이러한 유형의 예시적인 세포는 기질 세포 및 골수-유래 억제 세포 (MDSC)를 포함한다. 종양-지지 항원 그 자체는 항원이 암 세포를 지지하는 세포 상에서 제시되는 한 종양 세포를 지지하는 역할을 할 필요는 없다.

[0104] scFv와 관련하여 사용된 용어 "가요성 폴리펩티드 링커" 또는 "링커"는 가변 중쇄 및 가변 경쇄 영역을 함께 연결하기 위해 단독으로 또는 조합되어 사용되는 아미노산, 예컨대 글리신 및/또는 세린 잔기로 이루어진 펩티드 링커를 지칭한다. 한 실시양태에서, 가요성 폴리펩티드 링커는 Gly/Ser 링커이고, 아미노산 서열 (Gly-Gly-Gly-Ser)n을 포함하며, 여기서 n은 1 이상의 양의 정수이다. 예를 들어, n=1, n=2, n=3, n=4, n=5 및 n=6, n=7, n=8, n=9 및 n=10 (서열식별번호: 28)이다. 한 실시양태에서, 가요성 폴리펩티드 링커는 (Gly4 Ser)4 (서열식별번호: 29) 또는 (Gly4 Ser)3 (서열식별번호: 30)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또 다른 실시양태에서, 링커는 (Gly2Ser), (GlySer) 또는 (Gly3Ser)의 다수의 반복부 (서열식별번호: 31)를 포함한다. 본원에 참조로 포함된 WO2012/138475에 기재된 링커가 또한 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0105] 본원에 사용된 5' 캡 (RNA 캡, RNA 7-메틸gua노신 캡 또는 RNA m<sup>7</sup>G 캡으로도 칭해짐)은 전사 개시 직후에 진행 메신저 RNA의 "전면" 또는 5' 말단에 부가된 변형된 구아닌 뉴클레오타이드이다. 5' 캡은 제1 전사된 뉴클레오타이드에 연결된 말단 기로 이루어진다. 그의 존재는 리보솜에 의한 인식 및 RNase로부터의 보호를 위해 중요하다. 캡 부가는 전사와 커플링되고, 각각 서로 영향을 미치도록 공동-전사 방식으로 발생한다. 전사 개시 직후에, 합성되고 있는 mRNA의 5' 말단은 RNA 폴리머라제와 회합된 캡-합성 복합체에 의해 결합된다. 이러한 효소 복합체는 mRNA 캡핑에 요구되는 화학 반응을 촉매한다. 합성은 다단계 생화학적 반응으로서 진행된다. 캡핑 모이 어티는 mRNA의 기능성, 예컨대 그의 안정성 또는 번역의 효율을 조정하도록 변형될 수 있다.

[0106] 본원에 사용된 "시험관내 전사된 RNA"는 시험관내에서 합성된 RNA, 바람직하게는 mRNA를 지칭한다. 일반적으로, 시험관내 전사된 RNA는 시험관내 전사 벡터로부터 생성된다. 시험관내 전사 벡터는 시험관내 전사된 RNA를 생성하기 위해 사용되는 주형을 포함한다.

[0107] 본원에 사용된 "폴리(A)"는 폴리아데닐화에 의해 mRNA에 부착된 일련의 아데노신이다. 일시적 발현을 위한 구축물의 바람직한 실시양태에서, 폴리A는 50 내지 5000개 (서열식별번호: 34), 바람직하게는 64개 초과, 보다 바람직하게는 100개 초과, 가장 바람직하게는 300 또는 400개 초과이다. 폴리(A) 서열은 화학적으로 또는 효소적으로 변형되어 mRNA 기능성 예컨대 국제화, 안정성 또는 번역의 효율을 조정할 수 있다.

[0108] 본원에 사용된 "폴리아데닐화"는 폴리아데닐릴 모이어티, 또는 그의 변형된 변이체의 메신저 RNA 분자에 대한 공유 연결을 지칭한다. 진행 유기체 내에서, 대부분의 메신저 RNA (mRNA) 분자는 3' 말단에서 폴리아데닐화된



다. 3' 폴리(A) 테일은 효소, 폴리아데닐레이트 폴리머라제의 작용을 통해 프리-mRNA에 부가된 아데닌 뉴클레오타이드 (종종 수백 개)의 긴 서열이다. 고등 진핵생물에서, 폴리(A) 테일은 특정한 서열, 폴리아데닐화 신호를 함유하는 전사체 상에 부가된다. 폴리(A) 테일 및 그에 결합된 단백질은 mRNA를 엑소뉴클레아제에 의한 분해로부터 보호하는 것을 돕는다. 폴리아데닐화는 또한 전사 종결, mRNA의 핵으로부터의 유출, 및 번역에 중요하다. 폴리아데닐화는 DNA의 RNA로의 전사 직후에 핵에서 일어나지만, 추가로 세포질에서 추후 일어날 수도 있다. 전사가 종결된 후에, mRNA는 RNA 폴리머라제와 회합된 엔도뉴클레아제 복합체의 작용을 통해 절단된다. 절단 부위는 통상적으로 절단 부위 근처의 염기 서열 AAUAAA의 존재를 특징으로 한다. mRNA가 절단된 후에, 아데노신 잔기는 절단 부위의 자유 3' 말단에 부가된다.

[0109] 본원에 사용된 "일시적"은 수시간, 수일 또는 수주의 기간 동안의 비-통합된 트랜스진의 발현을 지칭하며, 여기서 발현의 기간은 계놈 내로 통합되거나 또는 숙주 세포 내의 안정한 플라스미드 레플리콘 내에 함유된 경우에 유전자의 발현을 위한 기간 미만이다.

[0110] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 하나 이상의 요법 (예를 들어, 하나 이상의 치료제, 예컨대 본 발명의 CAR)의 투여로부터 생성된 증식성 장애의 진행, 중증도 및/또는 지속기간의 감소 또는 호전, 또는 증식성 장애의 하나 이상의 증상 (바람직하게는, 하나 이상의 식별가능한 증상)의 호전을 지칭한다. 구체적 실시양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 환자에 의해 반드시 식별가능하지는 않을 수 있는 증식성 장애의 적어도 하나의 측정가능한 물리적 파라미터, 예컨대 종양의 성장의 호전을 지칭한다. 다른 실시양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은, 예를 들어 식별가능한 증상의 안정화에 의해 물리적으로, 예를 들어 물리적 파라미터의 안정화에 의해 생리학적으로, 또는 둘 다의 증식성 장애의 진행의 억제 지칭한다. 다른 실시양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 종양 크기 또는 암성 세포 수의 감소 또는 안정화를 지칭한다.

[0111] 용어 "신호 전달 경로"는 신호를 세포의 한 부분으로부터 세포의 또 다른 부분으로의 전달에서 역할을 하는 다양한 신호 전달 분자 사이의 생화학적 관계를 지칭한다. 어구 "세포 표면 수용체"는 신호를 수신하고 세포의 막을 가로질러 신호를 전달할 수 있는 분자 및 분자의 복합체를 포함한다.

[0112] 용어 "대상체"는 면역 반응이 도출될 수 있는 살아있는 유기체 (예를 들어, 포유동물, 인간)를 포함하는 것으로 의도된다.

[0113] 용어 "실질적으로 정제된" 세포는 다른 세포 유형이 본질적으로 없는 세포를 지칭한다. 실질적으로 정제된 세포는 또한 그의 자연 발생 상태에서 정상적으로 회합된 다른 세포 유형으로부터 분리된 세포를 지칭한다. 일부 경우에, 실질적으로 정제된 세포의 집단은 균질한 세포의 집단을 지칭한다. 다른 경우에, 이 용어는 단순히 그의 천연 상태에서 자연적으로 회합된 세포로부터 분리된 세포를 지칭한다. 일부 측면에서, 세포는 시험관내에서 배양된다. 다른 측면에서, 세포는 시험관내에서 배양되지 않는다.

[0114] 본원에 사용된 용어 "치료"는 치료법을 의미한다. 치료 효과는 질환 상태의 감소, 억제, 완화, 또는 근절에 의해 얻어진다.

[0115] 본원에 사용된 용어 "예방"은 질환 또는 질환 상태의 예방 또는 보호적 치료를 의미한다.

[0116] 본 발명의 문맥에서, "종양 항원" 또는 "과다증식성 장애 항원" 또는 "과다증식성 장애와 연관된 항원"은 특정한 과다증식성 장애에 공통적인 항원을 지칭한다. 특정 측면에서, 본 발명의 과다증식성 장애 항원은 원발성 또는 전이성 흑색종, 흉선종, 림프종, 육종, 폐암, 간암, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 백혈병, 자궁암, 자궁경부암, 방광암, 신장암 및 선암종, 예컨대 유방암, 전립선암, 난소암, 췌장암 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 암으로부터 유래한다.

[0117] 용어 "형질감염된" 또는 "형질전환된" 또는 "형질도입된"은 외인성 핵산이 숙주 세포 내로 전달되거나 도입되는 과정을 지칭한다. "형질감염된" 또는 "형질전환된" 또는 "형질도입된" 세포는 외인성 핵산으로 형질감염된, 형질전환된 또는 형질도입된 것이다. 세포는 1차 대상체 세포 및 그의 자손을 포함한다.

[0118] 용어 "특이적으로 결합한다"는 샘플 내에 존재하는 결합 파트너 (예를 들어, 종양 항원) 단백질을 인식하고 결합하지만 샘플 내의 다른 분자는 실질적으로 인식하거나 또는 결합하지 않는 항체 또는 리간드를 지칭한다.

[0119] 본원에 사용된 용어 "조절가능한 키메라 항원 수용체 (RCAR)"는 RCARX 세포에서의 경우에 RCARX 세포에게 표적 세포, 전형적으로 암 세포에 대한 특이성 및 조절가능한 세포내 신호 생성 또는 증식을 제공하는, 가장 단순한 실시양태에서 전형적으로 2개의, 폴리펩티드의 세트를 지칭하며, 이는 RCARX 세포의 면역 이펙터 특성을 최적화

할 수 있다. RCARX 세포는 적어도 부분적으로는, 항원 결합 도메인에 의해 결합된 항원을 포함하는 표적 세포에 대한 특이성을 제공하기 위해 항원 결합 도메인에 의존한다. 한 실시양태에서, RCAR은 이량체화 분자의 존재 시 세포내 신호전달 도메인을 항원 결합 도메인과 커플링시킬 수 있는 이량체화 스위치를 포함한다.

[0120] 본원에 사용된 용어 "막 앵커" 또는 "막 테더링 도메인"은 세포외 또는 세포내 도메인을 형성 막에 고정시키기에 충분한 폴리펩티드 또는 모이어티, 예를 들어 미리스토일 기를 지칭한다.

[0121] 본원에 사용된 용어 "스위치 도메인"은, 예를 들어 RCAR을 언급하는 경우에, 이량체화 분자의 존재 하에 또 다른 스위치 도메인과 회합하는 엔티티, 전형적으로 폴리펩티드-기반 엔티티를 지칭한다. 회합은 제1 스위치 도메인에 연결된, 예를 들어 그에 융합된 제1 엔티티, 및 제2 스위치 도메인에 연결된, 예를 들어 그에 융합된 제2 엔티티의 기능적 커플링을 일으킨다. 제1 및 제2 스위치 도메인은 집합적으로 이량체화 스위치로 지칭된다. 실시양태에서, 제1 및 제2 스위치 도메인은 서로 동일하며, 예를 들어 이들은 동일한 1차 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드이고, 집합적으로 동종이량체화 스위치로 지칭된다. 실시양태에서, 제1 및 제2 스위치 도메인은 서로 상이하며, 예를 들어 이들은 상이한 1차 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드이고, 집합적으로 이종이량체화 스위치로 지칭된다. 실시양태에서, 스위치는 세포내에 존재한다. 실시양태에서, 스위치는 세포외에 존재한다. 실시양태에서, 스위치 도메인은 폴리펩티드-기반, 예를 들어 FKBP 또는 FRB-기반 엔티티이고, 이량체화 분자는 소분자, 예를 들어 라파로그이다. 실시양태에서, 스위치 도메인은 폴리펩티드-기반 엔티티, 예를 들어 myc 펩티드에 결합하는 scFv이고, 이량체화 분자는 폴리펩티드, 그의 단편, 또는 폴리펩티드의 다량체, 예를 들어 myc 리간드 또는 1개 이상의 myc scFv에 결합하는 myc 리간드의 다량체이다. 실시양태에서, 스위치 도메인은 폴리펩티드-기반 엔티티, 예를 들어 myc 수용체이고, 이량체화 분자는 항체 또는 그의 단편, 예를 들어 myc 항체이다.

[0122] 본원에 사용된 용어 "이량체화 분자"는, 예를 들어 RCAR을 언급하는 경우에, 제2 스위치 도메인과 제1 스위치 도메인의 회합을 촉진하는 분자를 지칭한다. 실시양태에서, 이량체화 분자는 대상체에서 자연 발생하지 않거나, 또는 유의한 이량체화를 일으킬 농도로 발생하지 않는다. 실시양태에서, 이량체화 분자는 소분자, 예를 들어 라파마이신 또는 라파로그, 예를 들어 RAD001이다.

[0123] 용어 "생물학적 등가"는 참조 용량 또는 참조량의 참조 화합물 (예를 들어, RAD001)에 의해 생성된 효과와 등가의 효과를 생성하는 데 요구되는 참조 화합물 (예를 들어, RAD001) 이외의 작용제의 양을 지칭한다. 한 실시양태에서, 효과는 예를 들어 P70 S6 키나제 억제에 의해 측정된 바와 같은, 예를 들어 생체내 또는 시험관내 검정에서 평가된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 검정, 예를 들어 블레이(Boulay) 검정에 의해 측정된 바와 같은 mTOR 억제제의 수준이다. 한 실시양태에서, 효과는 세포 분류에 의해 측정된 바와 같은 PD-1 양성/PD-1 음성 T 세포의 비의 변경이다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 생물학적 등가 양 또는 용량은 참조 용량 또는 참조량의 참조 화합물과 동일한 수준의 P70 S6 키나제 억제를 달성하는 양 또는 용량이다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 생물학적 등가 양 또는 용량은 참조 용량 또는 참조량의 참조 화합물과 동일한 수준의 PD-1 양성/PD-1 음성 T 세포의 비의 변경을 달성하는 양 또는 용량이다.

[0124] 용어 "낮은, 면역 증진 용량"이 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어 RAD001 또는 라파마이신, 또는 촉매 mTOR 억제제와 함께 사용된 경우에, 이는 예를 들어 P70 S6 키나제 활성의 억제에 의해 측정된 바와 같이 부분적이지만 전적이지는 않게 mTOR 활성을 억제하는 mTOR 억제제의 용량을 지칭한다. 예를 들어, P70 S6 키나제의 억제에 의해 mTOR 활성을 평가하는 방법이 본원에서 논의된다. 용량은 완전 면역 억제를 일으키는 데는 불충분하지만, 면역 반응을 증진시키는 데 충분하다. 한 실시양태에서, 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제는 PD-1 양성 T 세포의 개수의 감소 및/또는 PD-1 음성 T 세포의 개수의 증가, 또는 PD-1 음성 T 세포/PD-1 양성 T 세포의 비의 증가를 일으킨다. 한 실시양태에서, 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제는 나이브 T 세포의 개수의 증가를 일으킨다. 한 실시양태에서, 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제는 하기:

[0125] 예를 들어 기억 T 세포, 예를 들어 기억 T 세포 전구체 상에서의 하기 마커: CD62L<sup>hi</sup>, CD127<sup>hi</sup>, CD27<sup>+</sup>, 및 BCL2 중 하나 이상의 발현의 증가;

[0126] 예를 들어 기억 T 세포, 예를 들어 기억 T 세포 전구체 상에서의 KLRG1의 발현의 감소; 및

[0127] 기억 T 세포 전구체, 예를 들어 하기 특징 중 어느 하나 또는 그의 조합을 갖는 세포의 개수의 증가: 증가된 CD62L<sup>hi</sup>, 증가된 CD127<sup>hi</sup>, 증가된 CD27<sup>+</sup>, 감소된 KLRG1, 및 증가된 BCL2

[0128] 중 하나 이상을 일으키며, 여기서 임의의 상기 기재된 변화는, 예를 들어 비-치료된 대상체와 비교하여, 예를



들어 적어도 일시적으로 발생한다.

- [0129] 본원에 사용된 "불응성"은 치료에 반응하지 않는 질환, 예를 들어 암을 지칭한다. 실시양태에서, 불응성 암은 치료의 시작 전 또는 시작 시 치료에 대해 저항성일 수 있다. 다른 실시양태에서, 불응성 암은 치료 동안 저항성이 될 수 있다. 불응성 암은 저항성 암으로도 불린다.
- [0130] 본원에 사용된 "재발성"은 개선의 기간 후, 예를 들어 요법, 예를 들어 암 요법의 선행 치료 후 질환 (예를 들어, 암) 또는 질환, 예컨대 암의 징후 및 증상의 복귀를 지칭한다.
- [0131] 범위: 본 개시내용에 전체에 걸쳐, 본 발명의 다양한 측면은 범위 포맷으로 제시될 수 있다. 범위 포맷의 기재가 단지 편의 및 간결함을 위한 것임이 이해되어야 하고 본 발명의 범주에 대한 불변의 제한으로서 해석되지 않아야 한다. 따라서, 범위의 기재는 구체적으로 개시된 모든 가능한 하위범위 뿐만 아니라 그러한 범위 내의 개별 수치 값을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 범위, 예컨대 1 내지 6의 기재는 구체적으로 개시된 하위범위, 예컨대 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등, 뿐만 아니라 그러한 범위 내의 개별 숫자, 예를 들어 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3, 및 6을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 또 다른 예로서, 범위 예컨대 95-99% 동일성은 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 것을 포함하고, 하위범위 예컨대 96-99%, 96-98%, 96-97%, 97-99%, 97-98% 및 98-99% 동일성을 포함한다. 이것은 범위의 너비에 상관없이 적용된다.
- [0132] 본원에 사용된 용어 "Tet"는 10-11 전위 메틸시토신 디옥시게나제 패밀리의 유전자의 패밀리, 및 상기 유전자에 의해 코딩된 단백질을 지칭한다. Tet는 예를 들어, Tet1, Tet2 및 Tet3을 포함한다.
- [0133] 본원에 사용된 용어 "Tet2"는 유전자, tet 메틸시토신 디옥시게나제 2, 및 상기 유전자에 의해 코딩된 단백질, tet2 메틸시토신 디옥시게나제를 지칭하며, 이는 5-히드록시메틸시토신으로의 메틸시토신의 전환을 촉매한다. 이는 때때로 "KIAA1546," "FLJ20032" 및 "tet 종양유전자 패밀리 구성원 2"로도 지칭된다. 코딩된 단백질은 골수조혈에 수반되고, 이 유전자에서의 결함은 여러 골수증식성 장애와 연관되었다. 인간 게놈에서, TET2는 염색체 4q24에 위치한다. 현재 6종의 TET2 이소형이 기재되어 있고 그의 진뱅크 번호는: NM\_001127208.2; XM\_005263082.1; XM\_006714242.2; NM\_017628.4; XM\_011532044.1; 및 XM\_011532043.1이다.

[0134] 인간 Tet2의 단백질 서열의 예는 유니프롯(UniProt) 수탁 번호 Q6N021로서 제공된다:

|             |            |            |            |            |
|-------------|------------|------------|------------|------------|
| 10          | 20         | 30         | 40         | 50         |
| MEQDRTNHVE  | GNRLSPFLIP | SPPICQTEPL | ATKLQNGSPL | PERAHPEVNG |
| 60          | 70         | 80         | 90         | 100        |
| DTKWHSEFKSY | YGIPCMKGSQ | NSRVSPDFTQ | ESRGYSKCLQ | NGGIKRTVSE |
| 110         | 120        | 130        | 140        | 150        |
| PSLSGLLQIK  | KLKQDQKANG | ERRNFGVSQE | RNPGESSQPN | VSDLSDKKES |
| 160         | 170        | 180        | 190        | 200        |
| VSSVAQENAV  | KDFTSFSTHN | CSGPENPELQ | ILNEQEGKSA | NYHDKNIVLL |
| 210         | 220        | 230        | 240        | 250        |
| KNKAVLMPNG  | ATVSASSVEH | THGELLEKTL | SQYYPDCVSI | AVQKTTSHIN |
| 260         | 270        | 280        | 290        | 300        |
| AINSQTATNEL | SCEITHPSHT | SGQINSAQTS | NSELPPKPAA | VVSEACDADD |
| 310         | 320        | 330        | 340        | 350        |
| ADNASKLAAM  | LNTCSFQKPE | QLQQQKSVFE | ICPSPAENNI | QGTTKLASGE |
| 360         | 370        | 380        | 390        | 400        |
| EFCSGSSSNL  | QAPGGSSERY | LKQNEMNAY  | FKQSSVFTKD | SFSATTTPPP |
| 410         | 420        | 430        | 440        | 450        |
| PSQLLLSPPP  | PLPQVPQLPS | EGKSTLNGGV | LEEHHHYPNQ | SNTTLLREVK |
| 460         | 470        | 480        | 490        | 500        |
| IEGKPEAPPS  | QSPNPSTHVC | SPSPMLSERP | QNNCVNRNDI | QTAGTMTVPL |
| 510         | 520        | 530        | 540        | 550        |
| CSEKTRPMSE  | HLKHNPIFG  | SSGELQDNCQ | QLMRNKEQEI | LKGRDKEQTR |
| 560         | 570        | 580        | 590        | 600        |
| DLVPPTQHLY  | KPGWIELKAP | RFHQAESHLK | RNEASLPSIL | QYQPNLSNQM |
| 610         | 620        | 630        | 640        | 650        |
| TSKQYTGNSN  | MPGGLPRQAY | TQKTTQLEHK | SQMYQVEMNQ | GQSQGTVDQH |
| 660         | 670        | 680        | 690        | 700        |
| LQFQKPSHQV  | HFSKTDHLPK | AHVQSLCGTR | FHFQQRADSQ | TEKLMSPVLK |
| 710         | 720        | 730        | 740        | 750        |
| QHLNQASET   | EPFSNSHLLQ | HKPHKQAAQT | QPSQSSHLPQ | NQQQQQKLQI |
| 760         | 770        | 780        | 790        | 800        |
| KNKEEILQTF  | PHPQSNNDDQ | REGSFFGQTK | VEECFHGENQ | YSKSSEFETH |
| 810         | 820        | 830        | 840        | 850        |
| NVQMGLEEVQ  | NINRRNSPYS | QTMKSSACKI | QVSCSNNTHL | VSENKEQTTH |
| 860         | 870        | 880        | 890        | 900        |
| PELFAGNKTK  | NLHHMQYFPN | NVIPKQDLLH | RCFQEQEOKS | QQASVLQGYK |

[0135]

```

910          920          930          940          950
NRNQDMSGQQ AAQLAQQRYL IHNHANVFPV PDQGGSHQT PPQKDTQKHA
960          970          980          990          1000
ALRWHLLQKQ EQQQTQQPQT ESCHSQMHRP IKVEPGCKPH ACMHTAPPEN
1010         1020         1030         1040         1050
KTWKVKTKQE NPPASCDNVQ QKSI IETMEQ HLKQFHAKSL FDHKALTLKS
1060         1070         1080         1090         1100
QKQVKVEMSG PVTVLTRQTT AAELDSHTPA LEQQTTSSEK TPTKRTAASV
1110         1120         1130         1140         1150
LNNFIESPSK LLDTPIKNLL DTPVKTYDF PSCRCVEQII EKDEGPFFYTH
1160         1170         1180         1190         1200
LGAGPNVAAI REIMEERFGQ KGKAIRIERV IYTGKEGKSS QGCPIAKWV
1210         1220         1230         1240         1250
RRSSSEKLL CLVRERAGHT CEAAVIVILI LVWEGIPSL ADKLYSELTE
1260         1270         1280         1290         1300
TLRKYGTLTN RRCALNEERT CACQGLDPET CGASFSGCS WSMYYNGCKF
1310         1320         1330         1340         1350
ARSKIPRKFK LLGDDPKEEE KLESHLQNL TLMAPTYKKL APDAYNNQIE
1360         1370         1380         1390         1400
YEHRAPECRL GLKEGRPFSG VTACLDFAH AHRDLHNMQN GSTLVCTLTR
1410         1420         1430         1440         1450
EDNREFGGKP EDEQLHVLPL YKVSDVDEFG SVEAQEEKKR SGAIQVLSSF
1460         1470         1480         1490         1500
RRKVRMLAEP VKTCRQRKLE AKKAAAEKLS SLENSNKNKE KEKSAPSRK
1510         1520         1530         1540         1550
QTENASQAKQ LAELLRLSGP VMQQSQPQP LQKQPPQPQQ QQRPQQQPPH
1560         1570         1580         1590         1600
HPQTESVNSY SASGSTNPYM RRPNPVSPYP NSSHTSDIYG STSPMNFYST
1610         1620         1630         1640         1650
SSQAAGSYLN SSNPMNPYPG LLNQNTQYPS YQCNGNLSVD NCSPYLGSYS
1660         1670         1680         1690         1700
PQSQPMPLYR YPSQDPLSKL SLPPIHLYQ PRFGNSQSFT SKYLGYNQN
1710         1720         1730         1740         1750
MQGDGFSSCT IRPNVHHVGK LPPYPHEMD GHFMGATSRL PPNLSNPMD
1760         1770         1780         1790         1800
YKNGEHHSPS HIIHNSAAP GMFNSSLHAL HLQNKENDML SHTANGLSKM
1810         1820         1830         1840         1850
LPALNHDRTA CVQGGLHKLS DANGQEKQPL ALVQGVASGA EDNDEVWSDS
1860         1870         1880         1890         1900
EQSFLLDPDIG GVAVAPTHGS ILIECAKREL HATTPKPNP RNHPTRISLV
1910         1920         1930         1940         1950
FYQHKSMNEP KHGLALWEAK MAEKAREKEE ECEKYGPDYV PQKSHGKKVK
1960         1970         1980         1990         2000
REPAEPHETS EPTYLRFIKS LAERTMSVTT DSTVTTSPIA FTRVTGPYNR
2002
YI

```

[SEQ ID NO: 1357]

[0136]

[0137]

tet2 유전자는 염색체 4, 위치 GRCh38.p2에 위치한다 (GCF\_000001405.28) (NC\_000004.12 (105145875 내지 105279803)); 유전자 ID 54790.

[0138]

Tet2를 코딩하는 핵산 서열의 예가 하기에 제공된다. 인간 Tet2의 6종의 확인된 이소형이 확인되었다. mRNA 서열이 하기에 제공된다 (실시양태에서, 각 서열에서 T는 U로 대체될 수 있음). 실시양태에서, Tet2는 하기의 각 서열에 의해 코딩된 단백질을 포함한다:

| 명칭                                                                                                  | NCBI<br>참조 서열       | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 호모<br>사피엔스 tet<br>메틸시토신<br>디옥시게나제<br>2 (TET2),<br>전사체<br>변이체 1,<br>mRNA<br><br>[SEQ ID NO:<br>1358] | NNM_00112<br>7208.2 | GGCAGTGGCAGCGGCGAGAGCTTGGGCGGCCGCCGCCGC<br>CTCCTCGCGAGCGCCGCGCGCCCGGGTCCCG<br>CTCGCATGCAAGTCACGTCCGCCCTCGGCGCGGCCGCC<br>CCGAGACGCCGGCCCCGCTGAGTGATGAGA<br>ACAGACGTCAAAGTGCCTTATGAATATTGATGCGGAGGC<br>TAGGCTGCTTTTCGTAGAGAAGCAGAAGGAAG<br>CAAGATGGCTGCCCTTTAGGATTTGTTAGAAAGGAGACC<br>CGACTGCAACTGCTGATTGCTGCAAGGCTG<br>AGGGACGAGAACGAGGCTGGCAAACATTGAGCAGCACA<br>CCCTCTCAAGATTGTTTACTTGCCTTTGCTCC<br>TGTGAGTTACAACGCTTGGGAAGCAGGAGATGGGCTCAG<br>CAGCAGCCAATAGGACATGATCCAGGAAGAG<br>CAGTAAGGGACTGAGCTGCTGAATTCAACTAGAGGGCAG<br>CCTGTGGATGGCCCCGAAGCAAGCCTGATG<br>GAACAGGATAGAACCAACCATGTTGAGGGCAACAGACTA<br>AGTCCATTCTGTATACCATCACCTCCATTT<br>GCCAGACAGAACCTCTGGCTACAAAGCTCCAGAATGGAA<br>GCCCCACTGCCTGAGAGAGCTCATCCAGAAGT<br>AAATGGAGACACCAAGTGGCACTCTTTCAAAAGTTATTA<br>TGGAATACCCTGTATGAAGGGAAGCCAGAAT<br>AGTCGTGTGAGTCCTGACTTTACACAAGAAAGTAGAGGG<br>TATTCGAAGTGTGCAAAATGGAGGAATAA<br>AACGCACAGTTAGTGAACTTCTCTCTCTGGGCTCCTTCA<br>GATCAAGAAATTGAAACAAGACCAAAAGGC<br>TAATGGAGAAAGACGTAACCTTCGGGGTAAGCCAAGAAAG<br>AAATCCAGGTGAAAGCAGTCAACCAAAATGTC<br>TCCGATTTGAGTGATAAGAAAGAATCTGTGAGTTCTGTAG<br>CCCAAGAAAATGCAGTTAAAGATTTACCA<br>GTTTTTCAACACATAACTGCAGTGGGCCTGAAAATCCAG<br>AGCTTCAGATTCTGAATGAGCAGGAGGGGAA<br>AAGTGCTAATTACCATGACAAGAACATTGTATTACTTAAA<br>AACAAGGCAGTGCTAATGCCTAATGGTGCT<br>ACAGTTTCTGCCTCTTCCGTGGAACACACACATGGTGAAC<br>TCCTGGAAAAAACACTGTCTCAATATTATC<br>CAGATTGTGTTTCCATTGCGGTGCAGAAAACCATCTCA<br>CATAAATGCCATTAACAGTCAGGCTACTAA<br>TGAGTTGTCCTGTGAGATCACTACCCATCGCATACCTCA<br>GGGCAGATCAATTCCGCACAGACCTCTAAC<br>TCTGAGCTGCCTCCAAAGCCAGCTGCAGTGGTGAGTGAG<br>GCCTGTGATGCTGATGATGCTGATAATGCCA<br>GTAAACTAGCTGCAATGCTAAATACCTGTTCTTTTCAGAA<br>ACCAGAACAACTACAACAACAAAAATCAGT<br>TTTTGAGATATGCCCATCTCTGCAGAAAATAACATCCAG<br>GGAACCACAAAGCTAGCGTCTGGTGAAGAA<br>TTCTGTTTCAGGTTCCAGCAGCAATTTGCAAGCTCCTGGTG<br>GCAGCTCTGAACGGTATTTAAAACAAAATG<br>AAATGAATGGTGCTTACTTCAAGCAAAGCTCAGTGTTAC<br>TAAGGATTCCTTTCTGCCACTACCACACC<br>ACCACCACCATCACAATTGCTTTCTTCTCCCCCTCCTCCTC<br>TTCCACAGGTTCTCAGCTTCTTCAGAA |

[0139]

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | GGAAAAAGCACTCTGAATGGTGGAGTTTTAGAAGAACAC<br>CACCCTACCCCAACCAAGTAACACAAACAC<br>TTTTAAGGGAAGTGAATAAGAGGGTAAACCTGAGGCAC<br>CACCTTCCCAGAGTCCTAATCCATCTACACA<br>TGTATGCAGCCCTTCTCCGATGCTTTCTGAAAGGCCTCAG<br>AATAATTGTGTGAACAGGAATGACATACAG<br>ACTGCAGGGACAATGACTGTTCCATTGTGTTCTGAGAAA<br>ACAAGACCAATGTGAGAACACCTCAAGCATA<br>ACCCACCAATTTTTGGTAGCAGTGGAGAGCTACAGGACA<br>ACTGCCAGCAGTTGATGAGAAACAAAGAGCA<br>AGAGATTCTGAAGGGTCGAGACAAGGAGCAAACACGAG<br>ATCTTGTGCCCAACACAGCACTATCTGAAA<br>CCAGGATGGATTGAATTGAAGGCCCTCGTTTTACCAAG<br>CGGAATCCCATCTAAAACGTAATGAGGCAT<br>CACTGCCATCAATTCTTCAGTATCAACCCAATCTCTCCAA<br>TCAAATGACCTCCAAACAATACACTGGAAA<br>TTCCAACATGCCTGGGGGGCTCCCAAGGCAAGCTTACAC<br>CCAGAAAACAACACAGCTGGAGCACAAGTCA<br>CAAATGTACCAAGTTGAAATGAATCAAGGGCAGTCCCAA<br>GGTACAGTGGACCAACATCTCCAGTTCCAAA<br>AACCCTCACACCAGGTGCACTTCTCCAAAACAGACCATT<br>ACCAAAAGCTCATGTGCACTGCTGTGTGG<br>CACTAGATTTTCAATTTCAACAAAGAGCAGATTCCCAAAT<br>GAAAAACTTATGTCCCAAGTGTGAAACAG<br>CACTTGAATCAACAGGCTTCAGAGACTGAGCCATTTTCAA<br>ACTCACACCTTTTGCAACATAAGCCTCATA<br>AACAGGCAGCACAACACAACCATCCCAGAGTTCACATC<br>TCCCTCAAAACCAGCAACAGCAGCAAAAATT<br>ACAAATAAAGAATAAAGAGGAAATACTCCAGACTTTTCC<br>TCACCCCAAGCAACAAATGATCAGCAAAGA<br>GAAGGATCATTTCTTGGCCAGACTAAAGTGGAAGAATGT<br>TTTCATGGTGAAAATCAGTATTCAAAATCAA<br>GCGAGTTCGAGACTCATAATGTCCAAATGGGACTGGAGG<br>AAGTACAGAATATAAATCGTAGAAATTCCCC<br>TTATAGTCAGACCATGAAATCAAGTGCATGCAAAATACA<br>GGTTTCTGTTCAAACAATACACACCTAGTT<br>TCAGAGAATAAAGAACAGACTACACATCCTGAACTTTTT<br>GCAGGAAACAAGACCCAAACTTGCAACACA<br>TGCAATATTTTCAAATAATGTGATCCCAAAGCAAGATCT<br>TCTTCACAGGTGCTTTCAAGAACAGGAGCA<br>GAAGTCACAACAAGCTTCAGTTCTACAGGGATATAAAAA<br>TAGAAACCAAGATATGTCTGGTCAACAAGCT<br>GCGCAACTTGCTCAGCAAAGGTACTTGATACATAACCAT<br>GCAAATGTTTTCTGTGCTGACCAAGGGAG<br>GAAGTCACACTCAGACCCCTCCCCAGAAGGACACTCAA<br>AGCATGCTGCTCTAAGGTGGCATCTCTTACA<br>GAAGCAAGAACAGCAGCAAACACAGCAACCCCAAACTG<br>AGTCTTGCCATAGTCAGATGCACAGGCCAATT<br>AAGGTGGAACCTGGATGCAAGCCACATGCCTGTATGCAC<br>ACAGCACCACCAGAAAACAAACATGGAAAA<br>AGGTAATAAGCAAGAGAATCCACCTGCAAGCTGTGATA<br>ATGTGCAGCAAAAGAGCATCATTGAGACCAT<br>GGAGCAGCATCTGAAGCAGTTTCACGCCAAGTCGTTATTT<br>GACCATAAGGCTCTTACTCTCAAATCACAG |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0140]



|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | AAGCAAGTAAAAGTTGAAATGTCAGGGCCAGTCACAGTT<br>TTGACTAGACAAACCACTGCTGCAGAACTTG<br>ATAGCCACACCCCAGCTTTAGAGCAGCAAACAACCTTCTTC<br>AGAAAAGACACCAACCAAAAGAACAGCTGC<br>TTCTGTTCTCAATAATTTTATAGAGTCACCTTCCAAATTAC<br>TAGATACTCCTATAAAAAATTTATTGGAT<br>ACACCTGTCAAGACTCAATATGATTTCCTCATCTTGCAGAT<br>GTGTAGAGCAAATTATTGAAAAAGATGAAG<br>GTCCTTTTTATACCCATCTAGGAGCAGGTCCTAATGTGGC<br>AGCTATTAGAGAAATCATGGAAGAAAGGTT<br>TGGACAGAAGGGTAAAGCTATTAGGATTGAAAGAGTCAT<br>CTATACTGGTAAAGAAGGCAAAAGTTCTCAG<br>GGATGTCCTATTGCTAAGTGGGTGGTTCGCAGAAGCAGC<br>AGTGAAGAGAAGCTACTGTGTTTGGTGCGGG<br>AGCGAGCTGGCCACACCTGTGAGGCTGCAGTGATTGTGA<br>TTCTCATCTGCTGGTGTGGGAAGGAATCCCGCT<br>GTCTCTGGCTGACAACTCTACTCGGAGCTTACCGAGACG<br>CTGAGGAAATACGGCACGCTCACCAATCGC<br>CGGTGTGCCTTGAATGAAGAGAGAAGTTGCGCCTGTCAG<br>GGGCTGGATCCAGAAACCTGTGGTGCCTCCT<br>TCTCTTTGGTTGTTTATGAGCATGTACTACAATGGATG<br>TAAGTTTGCCAGAAGCAAGATCCCAAGGAA<br>GTTTAAAGCTGCTTGGGGATGACCCAAAAGAGGAAGAGAA<br>ACTGGAGTCTCATTTGCAAAACCTGTCCACT<br>CTTATGGCACCAACATATAAGAACTTGACCTGATGCAT<br>ATAATAATCAGATTGAATATGAACACAGAG<br>CACCAGAGTGCCGTCTGGGTCTGAAGGAAGGCCGTCCAT<br>TCTCAGGGGTCACTGCATGTTTGGACTTCTG<br>TGTCATGCCCCACAGAGACTTGCACAACATGCAGAATGG<br>CAGCACATTGGTATGCACTCTCACTAGAGAA<br>GACAATCGAGAATTTGGAGGAAAACCTGAGGATGAGCAG<br>CTTCACGTTCTGCCTTTATACAAAGTCTCTG<br>ACGTGGATGAGTTTGGGAGTGTGGAAGCTCAGGAGGAGA<br>AAAAACGGAGTGGTGCCATTCAAGTACTGAG<br>TTCTTTTCGGCGAAAAGTCAGGATGTTAGCAGAGCCAGTC<br>AAGACTTGCCGACAAAGGAACTAGAAGCC<br>AAGAAAGCTGCAGCTGAAAAGCTTTCTCCTGGAGAAC<br>AGCTCAAATAAAAAATGAAAAGGAAAAAGTCAG<br>CCCCATCAGTACAAAACAACTGAAAACGCAAGCCAGG<br>CTAAACAGTTGGCAGAACTTTTGGCACTTTT<br>AGGACCAGTCATGCAGCAGTCCCAGCAGCCCCAGCCTCT<br>ACAGAAGCAGCCACCACAGCCCCAGCAGCAG<br>CAGAGACCCCAGCAGCAGCAGCCACATCACCTCAGACA<br>GAGTCTGTCAACTCTTATTCTGCTTCTGGAT<br>CCACCAATCCATACATGAGACGGCCCAATCCAGTTAGTC<br>CTTATCCAAACTCTTCACACACTTCAGATAT<br>CTATGGAAGCACCAGCCCTATGAACCTCTATTCCACCTCA<br>TCTCAAGCTGCAGGTTTATATTGAATTCT<br>TCTAATCCCATGAACCTTACCCTGGGCTTTTGAATCAGA<br>ATACCCAATATCCATCATATCAATGCAATG<br>GAAACCTATCAGTGGACAAGTCTCCCATATCTGGGTTT<br>CTATTCTCCCCAGTCTCAGCCGATGGATCT<br>GTATAGGTATCCAAGCCAAGACCCTCTGTCTAAGCTCAGT<br>CTACCACCCATCCATACACTTTACCAGCCA |
|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0141]

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | AGGTTTGGAAATAGCCAGAGTTTTACATCTAAATACTTAG<br>GTTATGGAAACCAAAATATGCAGGGAGATG<br>GTTTCAGCAGTTGTACCATTAGACCAAATGTACATCATGT<br>AGGGAAATTGCCTCCTTATCCCACTCATGA<br>GATGGATGGCCACTTCATGGGAGCCACCTCTAGATTACC<br>ACCCAATCTGAGCAATCCAAACATGGACTAT<br>AAAAATGGTGAACATCATTACCTTCTCACATAATCCATA<br>ACTACAGTGCAGCTCCGGGCATGTTCAACA<br>GCTCTCTTCATGCCCTGCATCTCCAAAACAAGGAGAATGA<br>CATGCTTTCCACACAGCTAATGGGTATC<br>AAAGATGCTTCCAGCTCTTAACCATGATAGAAGTCTTGT<br>GTCCAAGGAGGCTTACACAAATTAAGTGAT<br>GCTAATGGTCAGGAAAAGCAGCCATTGGCACTAGTCCAG<br>GGTGTGGCTTCTGGTGCAGAGGACAACGATG<br>AGGTCTGGTCAGACAGCGAGCAGAGCTTTCTGGATCCTG<br>ACATTGGGGGAGTGGCCGTGGCTCCAACCTCA<br>TGGGTCAATTCTCATTGAGTGTGCAAAGCGTGAGCTGCAT<br>GCCACAACCCCTTTAAAGAATCCCAATAGG<br>AATCACCCACCAGGATCTCCCTCGTCTTTTACCAGCATA<br>AGAGCATGAATGAGCCAAAACATGGCTTGG<br>CTCTTTGGGAAGCCAAAATGGCTGAAAAGCCCGTGAGA<br>AAGAGGAAGAGTGTGAAAAGTATGGCCAGAG<br>CTATGTGCCTCAGAAATCCCATGGCAAAAAGTGAAACG<br>GGAGCCTGCTGAGCCACATGAAACTTCAGAG<br>CCCACCTACCTGCGTTTCATCAAGTCTCTTGCCGAAAGGA<br>CCATGTCCGTGACCACAGACTCCACAGTAA<br>CTACATCTCCATATGCCTTCACTCGGGTCACAGGGCCTTA<br>CAACAGATATATATGATATCACCCCTTTT<br>GTTGGTTACCTCACTTGAAAAGACCACAACCAACCTGTCA<br>GTAGTATAGTTCTCATGACGTGGGCAGTGG<br>GGAAAGGTCACAGTATTCATGACAAATGTGGTGGGAAAA<br>ACCTCAGCTCACCAGCAACAAAAGAGGTTAT<br>CTTACCATAGCACTTAATTTTCACTGGCTCCCAAGTGGTC<br>ACAGATGGCATCTAGGAAAAGACCAAGCA<br>TTCTATGCAAAAAGAAGGTGGGGAAGAAAGTGTTCGCA<br>ATTTACATTTTTAAACACTGGTTCTATTATT<br>GGACGAGATGATATGTAAATGTGATCCCCCCCCCGCTT<br>ACAACCTACACATCTGTGACCACTTTTAA<br>TAATATCAAGTTTGCATAGTCATGGAACACAAATCAAAC<br>AAGTACTGTAGTATTACAGTGACAGGAATCT<br>TAAAATACCATCTGGTGCTGAATATATGATGTACTGAAAT<br>ACTGGAATTATGGCTTTTTGAAATGCAGTT<br>TTTACTGTAATCTTAACCTTTATTTATCAAAATAGCTACA<br>GGAAACATGAATAGCAGGAAAACACTGAAT<br>TTGTTTGGATGTTCTAAGAAATGGTGCTAAGAAAATGGTG<br>TCTTTAATAGCTAAAAATTTAATGCCTTTA<br>TATCATCAAGATGCTATCAGTGTACTCCAGTCCCCTTGAA<br>TAATAGGGGTACCTTTTCATTCAAGTTTTT<br>ATCATAATTACCTATTCTTACACAAGCTTAGTTTTTAAAA<br>TGTGGACATTTTAAAGGCCTCTGGATTTTG<br>CTCATCCAGTGAAGTCCTTGTAGGACAATAAACGTATATA<br>TGTACATATATACACAAACATGTATATGTG<br>CACACACATGTATATGTATAAAATATTTAAATGGTGT<br>AGAAAGCACTTGTCTACCTAAGCTTTGACA |
|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0142]

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p>             ACTTGAACAATGCTAAGGTACTGAGATGTTTAAAAACA<br/>             AGTTTACTTTTCATTTTAGAATGCAAAGTTGA<br/>             TTTTTTAAGGAAACAAAGAAAGCTTTTAAATATTTTTG<br/>             CTTTGTAGCCATGCATCTGCTGATGAGCAAT<br/>             TGTGTCCATTTTAAACACAGCCAGTTAAATCCACCATGGG<br/>             GCTTACTGGATTCAAGGGAATACGTTAGTC<br/>             CACAAAACATGTTTTCTGGTGCTCATCTCACATGCTATAC<br/>             TGTAAAACAGTTTTATACAAAATTGTATGA<br/>             CAAGTTCATTGCTCAAAAATGTACAGTTTTAAGAATTTTC<br/>             TATTAAGTGCAGGTAATAATTAGCTGCATG<br/>             CTGCAGACTCAACAAAGCTAGTTCACTGAAGCCTATGCT<br/>             ATTTTATGGATCATAGGCTCTTCAGAGAACT<br/>             GAATGGCAGTCTGCCTTTGTGTGATAATTATGTACATTG<br/>             TGACGTTGTCAATTTCTTAGCTTAAGTGTCC<br/>             TCTTTAACAAGAGGATTGAGCAGACTGATGCCTGCATAA<br/>             GATGAATAAACAGGGTTAGTTCCATGTGAAT<br/>             CTGTCAGTTAAAAAGAAACAAAAACAGGCAGCTGGTTTG<br/>             CTGTGGTGGTTTTAAATCATTAATTTGTATA<br/>             AAGAAGTGAAGAGTTGTATAGTAAATTAAATTGTAAAC<br/>             AAAACTTTTTTAATGCAATGCTTTAGTATTT<br/>             TAGTACTGTAAAAAATTAAATATATACATATATATATAT<br/>             ATATATATATATATATATATAGAGTTTGAAG<br/>             CAGAATTCACATCATGATGGTGCTACTCAGCCTGCTACAA<br/>             ATATATCATAATGTGAGCTAAGAATTCATT<br/>             AAATGTTTGAGTGATGTTCTACTTGTTCATATACCTCAAC<br/>             ACTAGTTTGGCAATAGGATATTGAACTGAG<br/>             AGTGAAGCATTGTGTACCATCATTTTTTTCCAAGTCCTT<br/>             TTTTTATTGTTAAAAAAGCATACCT<br/>             TTTTCAATACTTGATTTCTTAGCAAGTATAAATTGAACTT<br/>             CAACCTTTTTGTCTAAAAATTCAGGGAT<br/>             ATTTAGCTCATGCTCTCCCTATGCCAACATGTCACCTGT<br/>             GTTTATGTAAATTTGTTGTAGGTTAATAAA<br/>             TATATTCTTTGTCAGGGATTAAACCTTTTATTTGAATCC<br/>             CTTCTATTTTACTTGTACATGTGCTGATG<br/>             TAACTAAACTAATTTTGTAATCTGTTGGCTCTTTTATT<br/>             GTAAAGAAAAGCATTTTAAAAAGTTTGAGG<br/>             AATCTTTTGACTGTTTCAAGCAGGAAAAAATTACAT<br/>             GAAAATAGAAATGCACTGAGTTGATAAAGGGA<br/>             AAAATTGTAAGGCAGGAGTTGGCAAGTGGCTGTTGGCC<br/>             AGAGACTTACTTGTAACCTCTCTAAATGAAGT<br/>             TTTTTGATCCTGTAATCACTGAAGGTACATACTCCATGT<br/>             GGACTTCCCTTAAACAGGCAACACCTACA<br/>             GGTATGGTGTGCAACAGATTGTACAATTACATTTGGCCT<br/>             AAATACATTTTTGCTTACTAGTATTTAAAA<br/>             TAAATTCTTAATCAGAGGAGGCTTTGGGTTTTATTGGTC<br/>             AAATCTTTGTAAGCTGGCTTTTGTCTTTT<br/>             AAAAAATTTCTTGAATTTGTGGTTGTGTCCAATTTGCAA<br/>             CATTTCCAAAAATGTTTGCTTTGCTTACAA<br/>             ACCACATGATTTTAAATGTTTTTGTATACCATAATATCTA<br/>             GCCCAAACATTTGATTACTACATGTGCAT<br/>             TGGTGATTTTGATCATCCATTCTTAATATTTGATTCTGTG<br/>             TCACCTACTGTCATTTGTTAACTGCTGG<br/>             CCAACAAGAACAGGAAGTATAGTTGGGGGGTTGGGGAG<br/>             AGTTTACATAAGGAAGAGAAGAAATTGAGTG           </p> |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0143]

|                                                                                                          |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                          |                     | GCATATTGTAAATATCAGATCTATAATTGTAAATATAAAA<br>CCTGCCCTCAGTTAGAAATGAATGGAAAGCAG<br>ATCTACAATTTGCTAATATAGGAATATCAGGTTGACTATA<br>TAGCCATACTTGAAAAATGCTTCTGAGTGGT<br>GTCAACTTTACTTGAATGAATTTTTCATCTTGATTGACGC<br>ACAGTGATGTACAGTTCACCTTCTGAAGCTA<br>GTGGTTAACTTGTGTAGGAACTTTTGCAGTTTGACACTA<br>AGATAACTTCTGTGTGCATTTTCTATGCT<br>TTTTTAAAACTAGTTTCATTTTCATTTTCATGAGATGTTTG<br>GTTTATAAGATCTGAGGATGGTTATAAAT<br>ACTGTAAGTATTGTAATGTTATGAATGCAGGTTATTTGAA<br>AGCTGTTTATTATTATATCATTCCTGATAA<br>TGCTATGTGAGTGTTTTAAATAAAATTTATATTTATTTAAT<br>GCACTCTAAAAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 예측: 호모<br>사피엔스 tet<br>메틸시토신<br>디옥시게나제<br>2 (TET2),<br>전사체<br>변이체 X1,<br>mRNA<br><br>[SEQ ID NO:<br>1359] | XXM_00526<br>3082.1 | AAGCAGAAGGAAGCAAGATGGCTGCCCTTTAGGATTTGT<br>TAGAAAGGAGACCCGACTGCAACTGCTGGAT<br>TGCTGCAAGGCTGAGGGACGAGAACGAGAATTCAACTAG<br>AGGGCAGCCTTGTGGATGGCCCCGAAGCAAG<br>CCTGATGGAACAGGATAGAACCAACCATGTTGAGGGCAA<br>CAGACTAAGTCCATTCTGATACCATCACCT<br>CCCATTTGCCAGACAGAACCTCTGGCTACAAAGCTCCAG<br>AATGGAAGCCCACTGCCTGAGAGAGCTCATC<br>CAGAAGTAAATGGAGACACCAAGTGGCACTCTTCAAAA<br>GTTATTATGGAATACCTGTATGAAGGGAAG<br>CCAGAATAGTCGTGTGAGTCCTGACTTTACACAAGAAAG<br>TAGAGGGTATTCCAAGTGTGCAAAATGGA<br>GGAATAAAACGCACAGTTAGTGAACCTTCTCTCTGGGC<br>TCCTTCAGATCAAGAAATGAAACAAGACC<br>AAAAGGCTAATGGAGAAAGACGTAACTTCGGGGTAAGCC<br>AAGAAAGAAATCCAGGTGAAAGCAGTCAACC<br>AAATGTCTCCGATTTGAGTGATAAGAAAGAAATCTGTGAG<br>TTCTGTAGCCCCAAGAAATGCAGTTAAAGAT<br>TTCACCAGTTTTTCAACACATAACTGCAGTGGGCCTGAAA<br>ATCCAGAGCTTCAGATTCTGAATGAGCAGG<br>AGGGGAAAAGTGCTAATTACCATGACAAGAACATTGTAT<br>TACTTAAAAACAAGGCAGTGCTAATGCCTAA<br>TGGTGCTACAGTTTCTGCCTCTTCCGTGGAACACACACAT<br>GGTGAACCTCTGAAAAAAACACTGTCTCAA<br>TATTATCCAGATTGTGTTTCCATTGCGGTGCAGAAAACCA<br>CATCTCACATAAATGCCATTAACAGTCAGG<br>CTACTAATGAGTTGTCCTGTGAGATCACTCACCCATCGCA<br>TACCTCAGGGCAGATCAATTCCGCACAGAC<br>CTCTAACTCTGAGCTGCCTCCAAAGCCAGCTGCAGTGGTG<br>AGTGAGGCCTGTGATGCTGATGATGCTGAT<br>AATGCCAGTAACTAGCTGCAATGCTAAATACCTGTTCTT<br>TTCAGAAACCAGAACAACACTACAACAACAAA<br>AATCAGTTTTTGAGATATGCCCATCTCCTGCAGAAAATAA<br>CATCCAGGGAACCAAAAGCTAGCGTCTGG<br>TGAAGAATTCTGTTTCAAGTTCAGCAGCAATTTGCAAGCT<br>CCTGGTGGCAGCTCTGAACGGTATTTAAAA<br>CAAAATGAAATGAATGGTGCTTACTTCAAGCAAAGCTCA<br>GTGTTCACTAAGGATTCTTTTCTGCCACTA<br>CCACACCACCACCACATCACAATTGCTTCTTCTCCCCC<br>TCCTCTCTTCCACAGTTCTCAGCTTCC |

[0144]

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p> TTCAGAAGGAAAAAGCACTCTGAATGGTGGAGTTTTAGA<br/> AGAACCACCACCTACCCCAACCAAGTAAC<br/> ACAACACTTTTAAGGGAAGTGAAAATAGAGGGTAAACCT<br/> GAGGCACCACCTTCCCAGAGTCCTAATCCAT<br/> CTACACATGTATGCAGCCCTTCTCCGATGCTTTCTGAAAG<br/> GCCTCAGAATAATTGTGTGAACAGGAATGA<br/> CATACAGACTGCAGGGACAATGACTGTTCCATTGTGTTCT<br/> GAGAAAACAAGACCAATGTCAGAACACCTC<br/> AAGCATAACCCACCAATTTTTGGTAGCAGTGGAGAGCTA<br/> CAGGACAACCTGCCAGCAGTTGATGAGAAAACA<br/> AAGAGCAAGAGATTCTGAAGGGTCGAGACAAGGAGCAA<br/> ACACGAGATCTTGTGCCCCCAACACAGCACTA<br/> TCTGAAACCAGGATGGATTGAATTGAAGGCCCTCGTTTT<br/> CACCAAGCGGAATCCCATCTAAACGTAAT<br/> GAGGCATCACTGCCATCAATTCTTCAGTATCAACCCAATC<br/> TCTCCAATCAAATGACCTCCAAACAATACA<br/> CTGGAATTTCCAACATGCCTGGGGGGCTCCCAAGGCAAG<br/> CTTACACCCAGAAAACAACACAGCTGGAGCA<br/> CAAGTCACAAATGTACCAAGTTGAAATGAATCAAGGGCA<br/> GTCCCAAGGTACAGTGGACCAACATCTCCAG<br/> TTCCAAAAACCTCACACCAGGTGCATTCTCCAAAACA<br/> GACCATTTACCAAAAGCTCATGTGCAGTCAC<br/> TGTGTGGCACTAGATTTCAATTTCAACAAAGAGCAGATTC<br/> CCAAACTGAAAAAATTATGTCCCCAGTGTT<br/> GAAACAGCACTTGAATCAACAGGCTTCAGAGACTGAGCC<br/> ATTTTCAAACTCACACCTTTTGCAACATAAG<br/> CCTCATAAACAGGCAGCACAAACACAACCATCCCAGAGT<br/> TCACATCTCCCTCAAAACCAGCAACAGCAGC<br/> AAAAATTACAAATAAAGAATAAAGAGGAAATACTCCAG<br/> ACTTTTCTCACCCCCAAAGCAACAATGATCA<br/> GCAAAGAGAAGGATCATTCTTTGGCCAGACTAAAGTGGA<br/> AGAATGTTTTCATGGTGAAAATCAGTATTCA<br/> AAATCAAGCGAGTTTCGAGACTCATAATGTCCAAATGGGA<br/> CTGGAGGAAGTACAGAATATAAATCGTAGAA<br/> ATTCCCCTTATAGTCAGACCATGAAATCAAGTGCATGCAA<br/> AATACAGGTTTCTTGTTCAAACAATACACA<br/> CCTAGTTTCAGAGAATAAAGAACAGACTACACATCCTGA<br/> ACTTTTGCAGGAAACAAGACCCAAAACCTTG<br/> CATCACATGCAATATTTTCAAATAATGTGATCCCAAAGC<br/> AAGATCTTCTTCACAGGTGCTTTCAAGAAC<br/> AGGAGCAGAAGTCACAACAAGCTTCAGTTCTACAGGGAT<br/> ATAAAAATAGAAACCAAGATATGTCTGGTCA<br/> ACAAGCTGCGCAACTTGCTCAGCAAAGGTAAGTATGATACA<br/> TAACCATGCAAATGTTTTCTGTGCTGAC<br/> CAGGGAGGAAGTCACACTCAGACCCCTCCCAGAAGGAC<br/> ACTCAAAAGCATGCTGCTCTAAGGTGGCATC<br/> TCTTACAGAAGCAAGAACAGCAGCAAACACAGCAACCCC<br/> AAACTGAGTCTTGCCATAGTCAGATGCACAG<br/> GCCAATTAAGGTGGAACCTGGATGCAAGCCACATGCCTG<br/> TATGCACACAGCACCACCAGAAAACAAAACA<br/> TGGAAGGTAAGTAAGCAAGAGAATCCACCTGCAAGC<br/> TGTGATAATGTGCAGCAAAAGAGCATCATTTG<br/> AGACCATGGAGCAGCATCTGAAGCAGTTTCACGCCAAGT<br/> CGTTATTTGACCATAAGGCTCTTACTCTCAA </p> |
|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0145]

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p>             ATCACAGAAGCAAGTAAAAGTTGAAATGTCAGGGCCAGT<br/>             CACAGTTTGTACTAGACAAACCACTGCTGCA<br/>             GAACTTGATAGCCACACCCAGCTTTAGAGCAGCAAACA<br/>             ACTTCTTCAGAAAAGACACCAACCAAAAGAA<br/>             CAGCTGCTTCTGTTCTCAATAATTTTATAGAGTCACCTTCC<br/>             AAATTACTAGATACTCCTATAAAAAATTT<br/>             ATTGGATACACCTGTCAAGACTCAATATGATTTCCCATCT<br/>             TGCAGATGTGTAGAGCAAATTATTGAAAAA<br/>             GATGAAGGTCTTTTTATACCCATCTAGGAGCAGGTCCTA<br/>             ATGTGGCAGCTATTAGAGAAATCATGGAAG<br/>             AAAGGTTTGGACAGAAGGGTAAAGCTATTAGGATTGAAA<br/>             GAGTCATCTATACTGGTAAAGAAGGCAAAAG<br/>             TTCTCAGGGATGTCCTATTGCTAAGTGGGTGGTTCGCAGA<br/>             AGCAGCAGTGAAAGAGAAGCTACTGTGTTTG<br/>             GTGCGGGAGCGAGCTGGCCACACCTGTGAGGCTGCAGTG<br/>             ATTGTGATTCTCATCTGTGTGGGAAGGAA<br/>             TCCCCTGTCTCTGGCTGACAACTCTACTCGGAGCTTAC<br/>             CGAGACGCTGAGGAAATACGGCACGCTCAC<br/>             CAATCGCCGGTGTGCCCTGAATGAAGAGAGAACTTGCGC<br/>             CTGTCAGGGGCTGGATCCAGAAACCTGTGGT<br/>             GCCTCTCTCTTTTGGTTGTTTCATGGAGCATGTACTACA<br/>             ATGGATGTAAAGTTTGCCAGAAGCAAGATCC<br/>             CAAGGAAGTTTAAGCTGCTTGGGGATGACCCAAAAGAGG<br/>             AAGAGAACTGGAGTCTCATTGCAAAACCT<br/>             GTCCACTCTTATGGCACCAACATATAAGAACTTGCACCT<br/>             GATGCATATAATAATCAGATTGAATATGAA<br/>             CACAGAGCACCAGAGTGCCGTCTGGGTCTGAAGGAAGGC<br/>             CGTCCATTCTCAGGGGTCACTGCATGTTTGG<br/>             ACTTCTGTGCTCATGCCCACAGAGACTTGCACAACATGCA<br/>             GAATGGCAGCACATTGGTATGCACTCTCAC<br/>             TAGAGAAGACAATCGAGAATTTGGAGGAAAACCTGAGG<br/>             ATGAGCAGCTTACGTTCTGCCTTTATACAAA<br/>             GTCTCTGACGTGGATGAGTTTGGGAGTGTGGAAGCTCAG<br/>             GAGGAGAAAAAACGGAGTGGTGCCATTTCAGG<br/>             TACTGAGTTCTTTTCGGCGAAAAGTCAGGATGTTAGCAGA<br/>             GCCAGTCAAGACTTGCCGACAAAGGAAACT<br/>             AGAAGCCAAGAAAGCTGCAGCTGAAAAGCTTTCTCCCT<br/>             GGAGAACAGCTCAAATAAAAAATGAAAAGGAA<br/>             AAGTCAGCCCCATCACGTACAAAACAACTGAAAACGCA<br/>             AGCCAGGCTAAACAGTTGGCAGAACTTTTGC<br/>             GACTTTCAGGACCAGTCATGCAGCAGTCCCAGCAGCCCC<br/>             AGCCTCTACAGAAGCAGCCACCACAGCCCCA<br/>             GCAGCAGCAGAGACCCAGCAGCAGCAGCCACATCACCC<br/>             TCAGACAGAGTCTGTCAACTCTTATTCTGCT<br/>             TCTGGATCCACCAATCCATACATGAGACGGCCCAATCCA<br/>             GTTAGTCCTTATCCAACTCTTCACACACTT<br/>             CAGATATCTATGGAAGCACCAGCCCTATGAACTTCTATTTC<br/>             CACCTCATCTCAAGCTGCAGGTTTCATATTT<br/>             GAATTCCTTAATCCCATGAACCTTACCCTGGGCTTTTG<br/>             AATCAGAATACCCAATATCCATCATATCAA<br/>             TGCAATGGAAACCTATCAGTGGACAACTGCTCCCCATATC<br/>             TGGGTTCTATTCTCCCCAGTCTCAGCCGA<br/>             TGGATCTGTATAGGTATCCAAGCCAAGACCCTCTGTCTAA<br/>             GCTCAGTCTACCACCCATCCATACACTTTA           </p> |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0146]



|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p> CCAGCCAAGGTTTGGAAATAGCCAGAGTTTACATCTAA<br/> ATACTTAGGTTATGGAAACCAAAATATGCAG<br/> GGAGATGGTTTCAGCAGTTGTACCATTAGACCAAATGTA<br/> CATCATGTAGGGAAATTCCTCCTTATCCCA<br/> CTCATGAGATGGATGGCCACTTCATGGGAGCCACCTCTA<br/> GATTACCAACCAATCTGAGCAATCCAAACAT<br/> GGACTATAAAAATGGTGAACATCATTACCTTCTCACATA<br/> ATCCATAACTACAGTGCAGCTCCGGGCATG<br/> TTCAACAGCTCTCTTCATGCCCTGCATCTCCAAAACAAGG<br/> AGAATGACATGCTTTCCACACAGCTAATG<br/> GGTTATCAAAGATGCTTCCAGCTCTTAACCATGATAGAAC<br/> TGCTTGTGTCCAAGGAGGCTTACACAAATT<br/> AAGTGATGCTAATGGTCAGGAAAAGCAGCCATTGGCACT<br/> AGTCCAGGGTGTGGCTTCTGGTGCAGAGGAC<br/> AACGATGAGGTCTGGTCAGACAGCGAGCAGAGCTTTCTG<br/> GATCCTGACATTGGGGGAGTGGCCGTGGCTC<br/> CAACTCATGGGTCAATTCTCATTGAGTGTGCAAAAGCGTGA<br/> GCTGCATGCCACAACCCCTTTAAAGAATCC<br/> CAATAGGAATCACCCACCAGGATCTCCCTCGTCTTTTAC<br/> CAGCATAAGAGCATGAATGAGCCAAAACAT<br/> GGCTTGGCTCTTTGGGAAGCCAAAATGGCTGAAAAAGCC<br/> CGTGAGAAAGAGGAAGAGTGTGAAAAGTATG<br/> GCCCAGACTATGTGCCTCAGAAATCCCATGGCAAAAAAG<br/> TGAAACGGGAGCCTGCTGAGCCACATGAAAC<br/> TTCAGAGCCCACTTACCTGCGTTTCATCAAGTCTCTTGCC<br/> GAAAGGACCATGTCCGTGACCAACAGACTCC<br/> ACAGTAACTACATCTCCATATGCCTTCACTCGGGTCACAG<br/> GGCCTTACAACAGATATATATGATATCACC<br/> CCCTTTTGTGGTTACCTCACTTGAAAAGACCACAACCAA<br/> CCTGTCAGTAGTATAGTTCTCATGACGTGG<br/> GCAGTGGGGAAGGTACAGTATTCATGACAAATGTGGT<br/> GGGAAAAACCTCAGCTCACCAGCAACAAAAG<br/> AGGTTATCTTACCATAGCACTTAATTTTCACTGGCTCCCA<br/> AGTGGTCACAGATGGCATCTAGGAAAAGAC<br/> CAAAGCATTCTATGCAAAAAGAAGGTGGGGAAGAAAGT<br/> GTTCCGCAATTTACATTTTAAACACTGGTTC<br/> TATTATTGGACGAGATGATATGTAAATGTGATCCCCCCCC<br/> CCCGCTTACAACCTACACATCTGTGACCA<br/> CTTTAATAATATCAAGTTTGCATAGTCATGGAACACAAA<br/> TCAAACAAGTACTGTAGTATTACAGTGACA<br/> GGAATCTTAAAATACCATCTGGTGCTGAATATATGATGTA<br/> CTGAAATACTGGAATTATGGCTTTTGAAG<br/> TGCAGTTTTTACTGTAATCTTAACCTTTATTTATCAAAATA<br/> GCTACAGGAAACATGAATAGCAGGAAAAC<br/> ACTGAATTTGTTTGGATGTTCTAAGAAATGGTGCTAAGAA<br/> AATGGTGTCTTTAATAGCTAAAAATTTAAT<br/> GCCTTTATATCATCAAGATGCTATCAGTGTACTCCAGTGC<br/> CCTTGAATAATAGGGGTACCTTTTCATTCA<br/> AGTTTTTATCATAATTACCTATTCTTACACAAGCTTAGTTT<br/> TTAAAAATGTGGACATTTTAAAGGCCTCTG<br/> GATTTTGCTCATCCAGTGAAGTCCTGTAGGACAATAAAC<br/> GTATATATGTACATATATACACAAACATGT<br/> ATATGTGCACACACATGTATATGTATAAATATTTAAATG<br/> GTGTTTTAGAAGCACTTTGTCTACCTAAGC </p> |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0147]

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p> TTTGACAACCTTGAACAATGCTAAGGTACTGAGATGTTTAA<br/> AAAACAAGTTTACTTTCATTTTAGAATGCA<br/> AAGTTGATTTTTTTAAGGAAACAAAGAAAGCTTTTAAAT<br/> ATTTTGTCTTTAGCCATGCATCTGCTGAT<br/> GAGCAATTGTGTCCATTTTAAACACAGCCAGTTAAATCCA<br/> CCATGGGGCTTACTGGATTCAAGGGAATAC<br/> GTTAGTCCACAAAACATGTTTTCTGGTGCTCATCTCACAT<br/> GCTATACTGTAAAACAGTTTTATACAAAAT<br/> TGTATGACAAGTTCATTGCTCAAAAATGTACAGTTTTAAG<br/> AATTTTCTATTAACTGCAGGTAATAATTAG<br/> CTGCATGCTGCAGACTCAACAAAGCTAGTTCACTGAAGC<br/> CTATGCTATTTTATGGATCATAGGCTCTTCA<br/> GAGAACTGAATGGCAGTCTGCCTTTGTGTTGATAATTATG<br/> TACATTGTGACGTTGTCTTTCTTAGCTTA<br/> AGTGTCTCTTTTAAACAAGAGGATTGAGCAGACTGATGCCT<br/> GCATAAGATGAATAAACAGGGTTAGTTCCA<br/> TGTGAATCTGTCTAGTTAAAAAGAAACAAAAACAGGCAGC<br/> TGGTTTGTCTGTGGTGGTTTTAAATCATTAAAT<br/> TTGTATAAAGAAGTGAAAGAGTTGTATAGTAAATTTAAAT<br/> TGTAACAAAACTTTTTTAAATGCAATGCTTT<br/> AGTATTTTAGTACTGTAAAAAAATTAATATATATACATATA<br/> TATATATATATATATATATATATATATAGAG<br/> TTTGAAGCAGAATTCACATCATGATGGTGCTACTCAGCCT<br/> GCTACAAATATATCATAATGTGAGCTAAGA<br/> ATTCATTAATGTTTGAGTGATGTTCTACTTGTCTATATA<br/> CCTCAACACTAGTTTGGCAATAGGATATTG<br/> AACTGAGAGTGAAAGCATTGTGTACCATCATTTTTTTCCA<br/> AGTCCTTTTTTTTATTGTTAAAAAAAAG<br/> CATACCTTTTTTCAATACTTGATTTCTTAGCAAGTATAACT<br/> TGAACCTCAACCTTTTTGTTCTAAAAATT<br/> CAGGGATATTTAGCTCATGCTCTCCCTATGCCAACATGT<br/> CACCTGTGTTTATGTAAAATTGTGTAGGT<br/> TAATAAATATATTTTGTGAGGGATTTAACCCCTTTTATTT<br/> TGAATCCCTTCTATTTTACTTGTACATGT<br/> GCTGATGTAACATAAACTAATTTTGTAATCTGTTGGCTC<br/> TTTTTATTGTAAAGAAAAGCATTTTAAAAG<br/> TTTGAGGAATCTTTTACTGTTTCAAGCAGGAAAAAAA<br/> ATTACATGAAAAATAGAATGCACTGAGTTGAT<br/> AAAGGGAAAAATTGTAAGGCAGGAGTTGGCAAGTGGCT<br/> GTTGGCCAGAGACTTACTTGTAACCTCTCTAA<br/> ATGAAGTTTTTTTGATCCTGTAATCACTGAAGGTACATAC<br/> TCCATGTGGACTTCCCTTAAACAGGCAAAAC<br/> ACCTACAGGTATGGTGTGCAACAGATTGTACAATTACATT<br/> TTGGCCTAAATACATTTTTGTCTACTAGTA<br/> TTTTAAAAATAATTCTTAATCAGAGGAGGCCTTTGGGTTTT<br/> ATTGGTCAAAATCTTTGTAAGCTGGCTTTTG<br/> TCTTTTTAAAAAATTTCTGAATTTGTGGTTGTGTCCAATT<br/> TGCAAAACATTTCCAAAAATGTTTGCTTTG<br/> CTTACAAACCACATGATTTTAATGTTTTTTGTATACCATA<br/> ATATCTAGCCCCAAACATTTGATTACTACA<br/> TGTGCATTGGTGATTTTGATCATCCATTCTTAATATTGAT<br/> TTCTGTGTACCTACTGTCAATTTGTTAAA<br/> CTGCTGGCCAACAAGAACAGGAAGTATAGTTTGGGGGGT<br/> TGGGGAGAGTTTACATAAGGAAGAGAAGAAA </p> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0148]

|                                                                                                          |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                          |                     | TTGAGTGGCATATTGTAAATATCAGATCTATAATTGTAAATATAAACCTGCCTCAGTTAGAATGAATGGAAAGCAGATCTACAATTTGCTAATATAGGAATATCAGGTGACTATATAGCCATACTTGAAAATGCTTCTGAGTGGTGTCAACTTTACTTGAATGAATTTTTTCATCTTGA TTGACGCACAGTGATGTACAGTTCACCTCTGAAGCTAGTGGTTAACTTGTGTAGGAACTTTTGCAGTTTGACACTAAGATAACTTCTGTGTGCATTTTTCTATGCTTTTTTAAAACTAGTTTCATTTTCATTTTCATGAGATGTTTTGGTTTATAAGATCTGAGGATGGTTATAAATACTGTAAAGTATTGTAATGTTATGAATGCAGGTTATTTGAAAGCTGTTTATTATTATATCATTCCTGATAATGCTATGTGAGTGTTTTTAATAAAATTTATATTATTTAATGCACTCTAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 예측: 호모<br>사피엔스 tet<br>메틸시토신<br>디옥시게나제<br>2 (TET2),<br>전사제<br>변이체 X2,<br>mRNA<br><br>[SEQ ID NO:<br>1360] | XXM_00671<br>4242.2 | GTAGAGAAGCAGAAGGAAGCAAGATGGCTGCCCTTTAGGATTTGTTAGAAAGGAGACCCGACTGCAACTGCTGGATTGCTGCAAGGCTGAGGGACGAGAACGAGGCTGGCAAACATTTCAGCAGCACACCTCTCAAGATTGTTTACTTGCCTTTGCTCCTGTTGAGTTACAACGCTTGGAGCAGGAGATGGGCTCAGCAGCAGCCAATA GGACATGATCCAGGAAGAGCAGTAAGGGACTGAGCTGCTGAATTCAACTAGAGGGCAGCCTTGTGGATGGCCCCGAAGCAAGCCTGATGGAACAGGATAGAACCAACCATGTTGAGGGCAACAGACTAAGTCCATTCCCTGATACCATCACCTCCCATTGCGCAGACAGAACCTCTGGCTACAAAGCTCCAGAAATGGAAGCCCACTGCCTGAGAGAGCTCATCCAGAAGTAAATGGAGACACCAAGTGGC ACTCTTTCAAAAGTTATTATGGAATACCCTGTATGAAGGGAAGCCAGAATAGTCGTGTGAGTCCTGACTTTACACAAGAAAGTAGAGGGTATTCCAAGTGT TTGCAAAATGGAGGAATAAAACGCACAGTTAGTGAACCTTCTCTCTCTGGGCTCCTTCAGATCAAGAAAT TGAAACAAGACCAAAAGGCTAATGGAGAAAAGACGTAAC TTCGGGGTAAGCCAAGAAAGAAATCCAGGTGA AAGCAGTCAACCAAAATGTCTCCGATTTGAGTGATAAGAAAGAATCTGTGAGTTCTGTAGCCCAAGAAAT GCAGTTAAAGATTTACCAGTTTTTCAACACATAACTGCA GTGGGCCTGAAAATCCAGAGCTTCAGATTCTGAATGAGCAGGAGGGGAAAAGTGCTAATTACCATGACA AGAACATTGTATTACTTAAAAACAAGGCAGTGCTAATGCCTAATGGTGCTACAGTTTCTGCCTCTTCCGTG GAACACACACATGGTGAACTCCTGGAAAAA ACACTGTCTCAATATTATCCAGATTGTGTTTCCATTGCGG TGCAGAAAACCATCTCACATAAATGCCA TTAACAGTCAGGCTACTAATGAGTTGTCTGTGAGATCAC TCACCCATCGCATACCTCAGGGCAGATCAA TTCCGCACAGACCTCTAACTCTGAGCTGCCTCCAAAGCCA GCTGCAGTGGTGAGTGAGGCCCTGTGATGCT GATGATGCTGATAATGCCAGTAACTAGCTGCAATGCTA AATACCTGTTCTTTTCAGAAAACGAGAACAC TACAACAACAAAAATCAGTTTTTGAGATATGCCCATCTCC TGCAGAAAATAACATCCAGGGAACCAAAA GCTAGCGTCTGGTGAAGAATTCTGTTTCAGGTTCCAGCAGC AATTTGCAAGCTCCTGGTGCCAGCTCTGAA |

[0149]

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | CGGTATTTAAAAACAAATGAAATGAATGGTGCTTACTTC<br>AAGCAAAGCTCAGTGTTCACTAAGGATTCTCT<br>TTTCTGCCACTACCAACCACCACCACCATCACAATTGCT<br>TCTTTCTCCCCCTCCTCCTTCCACAGGT<br>TCCTCAGCTTCCTTCAGAAGGAAAAAGCACTCTGAATGGT<br>GGAGTTTTAGAAAGAACACCACCACTACCCC<br>AACCAAAGTAACACAACACTTTTAAGGGAAGTGAAAAATA<br>GAGGGTAAACCTGAGGCACCACCTTCCCAGA<br>GTCCTAATCCATCTACACATGTATGCAGCCCTTCTCCGAT<br>GCTTTCTGAAAGGCCTCAGAATAATTGTGT<br>GAACAGGAATGACATACAGACTGCAGGGACAATGACTGT<br>TCCATTGTGTTCTGAGAAAAACAAGACCAATG<br>TCAGAACACCTCAAGCATAACCCACCAATTTTGGTAGCA<br>GTGGAGAGCTACAGGACAACCTGCCAGCAGT<br>TGATGAGAAACAAAGAGCAAGAGATTCTGAAGGGTCTGA<br>GACAAGGAGCAAAACACGAGATCTTGTGCCCCC<br>AACACAGCACTATCTGAAACCAGGATGGATTGAATTGAA<br>GGCCCCCTCGTTTTTCAACCAAGCGGAATCCCAT<br>CTAAAACGTAATGAGGCATCACTGCCATCAATTCTTCAGT<br>ATCAACCCCAATCTCTCCAATCAAATGACCT<br>CCAAACAATACACTGGAAATTCCAACATGCCTGGGGGGC<br>TCCCAAGGCAGCTTACACCCAGAAAAACAAC<br>ACAGCTGGAGCACAAGTCACAAATGTACCAAGTTGAAAT<br>GAATCAAGGGCAGTCCCAAGGTACAGTGGAC<br>CAACATCTCCAGTTCCAAAAACCTCACACCAAGGTGCACT<br>TCTCCAAAACAGACCATTACCAAAAAGCTC<br>ATGTGCAGTCACTGTGTGGCACTAGATTTTCAATTTCAACA<br>AAGAGCAGATTCCCAAACTGAAAACTTAT<br>GTCCCCAGTGTTGAAACAGCACTTGAATCAACAGGCTTC<br>AGAGACTGAGCCATTTTCAAACCTCACACCTT<br>TTGCAACATAAGCCTCATAAACAGGCAGCACAAACACAA<br>CCATCCCAGAGTTACATCTCCCTCAAAACC<br>AGCAACAGCAGCAAAAAATTACAAATAAAGAATAAAGAG<br>GAAATACTCCAGACTTTTCTCACCCCCAAAG<br>CAACAATGATCAGCAAAGAGAAGGATCATTCTTTGGCCA<br>GACTAAAGTGGAAGAATGTTTTCATGGTGAA<br>AATCAGTATTCAAAATCAAGCGAGTTTCGAGACTCATAAT<br>GTCCAAATGGGACTGGAGGAAGTACAGAATA<br>TAAATCGTAGAAATTCCCCTTATAGTCAGACCATGAAATC<br>AAGTGCATGCAAAATACAGGTTTCTTGTTT<br>AAACAATACACACCTAGTTTCAGAGAATAAAGAACAGAC<br>TACACATCCTGAACTTTTGCAGGAAACAAG<br>ACCCAAAACCTTGCATCACATGCAATATTTTCAAATAATG<br>TGATCCCAAAGCAAGATCTTCTTCACAGGT<br>GCTTTCAAGAACAGGAGCAGAAGTCACAACAAGCTTCAG<br>TTCTACAGGGATATAAAAAATAGAAACCAAGA<br>TATGTCTGGTCAACAAGCTGCGCAACTTGCTCAGCAAAG<br>GTAATTGATACATAACCATGCAAAATGTTTTT<br>CCTGTGCCTGACCAGGGAGGAAGTCACACTCAGACCCCT<br>CCCCAGAAGGCACTCAAAAGCATGCTGCTC<br>TAAGGTGGCATCTCTTACAGAAGCAAGAACAGCAGCAAA<br>CACAGCAACCCCAAACTGAGTCTTGCCATAG<br>TCAGATGCACAGGCCAATTAAGGTGGAACCTGGATGCAA<br>GCCACATGCCTGTATGCACACAGCACCACCA |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0150]

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | GAAAACAAAACATGGAAAAAGGTAAC TAAGCAAGAGAA<br>TCCACCTGCAAGCTGTGATAATGTGCAGCAAA<br>AGAGCATCATTTGAGACCATGGAGCAGCATCTGAAGCAGT<br>TTCACGCCAAGTCGTTATTTGACCATAAGGC<br>TCTTACTCTCAAATCACAGAAGCAAGTAAAAGTTGAAAT<br>GTCAGGGGCCAGTCACAGTTTTGACTAGACAA<br>ACCACTGCTGCAGAACTTGATAGCCACACCCAGCTTTAG<br>AGCAGCAAAACAACTTCTTCAGAAAAGACAC<br>CAACCAAAAGAACAGCTGCTTCTGTCTCAATAATTTTAT<br>AGAGTCACCTTCCAAATTACTAGATACTCC<br>TATAAAAAATTTATTGGATACACCTGTCAAGACTCAATAT<br>GATTTCCCATCTTGCAAGTGTGTAGGTTTG<br>GACAGAAGGGTAAAGCTATTAGGATTGAAAGAGTCATCT<br>ATACTGGTAAAGAAGGCCAAAAGTTCTCAGGG<br>ATGTCCTATTGCTAAGTGGGAGAACTTGCGCCTGTCAGGG<br>GCTGGATCCAGAAACCTGTGGTGCCTCCTT<br>CTCTTTTGGTTGTTTATGGAGCATGTACTACAATGGATGT<br>AAGTTTGCCAGAAGCAAGATCCCAAGGAAG<br>TTTAAGCTGCTTGGGGATGACCCAAAAGAGGAAGAGAAA<br>CTGGAGTCTCATTTGCAAAACCTGTCCACTC<br>TTATGGCACCAACATATAAGAACTTGACCTGATGCAT<br>ATAATAATCAGATTGAATATGAACACAGAGC<br>ACCAGAGTGCCGTCTGGGTCTGAAGGAAGGCCGTCCATT<br>CTCAGGGGTCACTGCATGTTTGGACTTCTGT<br>GCTCATGCCCACAGAGACTTGACAAACATGCAGAATGGC<br>AGCACATTGGTATGCACTCTCACTAGAGAAG<br>ACAATCGAGAATTTGGAGGAAAACCTGAGGATGAGCAGC<br>TTCACGTTCTGCCTTTATACAAAAGTCTCTGA<br>CGTGGATGAGTTTGGGAGTGTGGAAGCTCAGGAGGAGAA<br>AAAACGGAGTGGTGCCATTCAAGTACTGAGT<br>TCTTTTCGGCGAAAAGTCAGGATGTTAGCAGAGCCAGTC<br>AAGACTTGCCGACAAAAGGAACTAGAAGCCA<br>AGAAAGCTGCAGCTGAAAAGCTTTCTCCCTGGAGAACA<br>GCTCAAAATAAAAATGAAAAGGAAAAGTCAGC<br>CCCATCACGTACAAAACAACTGAAAACGCAAGCCAGGC<br>TAAACAGTTGGCAGAACTTTTGGCACTTTCA<br>GGACCAGTCATGCAGCAGTCCCAGCAGCCCCAGCCTCTA<br>CAGAAGCAGCCACCACAGCCCCAGCAGCAGC<br>AGAGACCCAGCAGCAGCAGCCACATCACCTCAGACAG<br>AGTCTGTCAACTCTTATTCTGCTTCTGGATC<br>CACCAATCCATACATGAGACGGCCCAATCCAGTTAGTCCT<br>TATCCAAACTCTTCACACACTTCAGATATC<br>TATGGAAGCACCAGCCCTATGAACTTCTATTCCACCTCAT<br>CTCAAGCTGCAGGTTTCAATTTGAATTCCT<br>CTAATCCCATGAACCTTACCCTGGGCTTTTGAATCAGAA<br>TACCCAATATCCATCATATCAATGCAATGG<br>AAACCTATCAGTGGACAACTGCTCCCCATATCTGGGTTCC<br>TATTCTCCCCAGTCTCAGCCGATGGATCTG<br>TATAGGTATCCAAGCCAAGACCCTCTGTCTAAGCTCAGTC<br>TACCACCCATCCATACACTTTACCAGCCA<br>GGTTTGGAAATAGCCAGAGTTTTACATCTAAATACTTAGG<br>TTATGGAACCAAAATATGCAGGGAGATGG<br>TTTCAGCAGTTGTACCATTAGACCAATGTACATCATGTA<br>GGGAAATTGCCTCCTTATCCCACTCATGAG |
|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0151]

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p>             ATGGATGGCCACTTCATGGGAGCCACCTCTAGATTACCAC<br/>             CCAATCTGAGCAATCCAAACATGGACTATA<br/>             AAAATGGTGAACATCATTACCTTCTCACATAATCCATAA<br/>             CTACAGTGCAGCTCCGGGCATGTTCAACAG<br/>             CTCTTTCATGCCCTGCATCTCCAAAACAAGGAGAATGAC<br/>             ATGCTTTCCACACAGCTAATGGGTTATCA<br/>             AAGATGCTTCCAGCTCTTAACCATGATAGAACTGCTTGTG<br/>             TCCAAGGAGGCTTACACAAATTAAGTGATG<br/>             CTAATGGTCAGGAAAAGCAGCCATTGGCACTAGTCCAGG<br/>             GTGTGGCTTCTGGTGCAGAGGACAACGATGA<br/>             GGTCTGGTCAGACAGCGAGCAGAGCTTCTGGATCCTGA<br/>             CATTGGGGGAGTGGCCGTGGCTCCAACCTCAT<br/>             GGGTCAATTCTCATTGAGTGTGCAAAGCGTGAGCTGCAT<br/>             GCCACAACCCCTTTAAAGAATCCCAATAGGA<br/>             ATCACCCACCAGGATCTCCCTCGTCTTTTACCAGCATAA<br/>             GAGCATGAATGAGCCAAAACATGGCTTGGC<br/>             TCTTTGGGAAGCCAAAATGGCTGAAAAAGCCCGTGAGAA<br/>             AGAGGAAGAGTGTGAAAAGTATGGCCAGAC<br/>             TATGTGCCTCAGAAATCCCATGGCAAAAAAGTGAAACGG<br/>             GAGCCTGCTGAGCCACATGAAACTTCAGAGC<br/>             CCACTTACCTGCGTTTCATCAAGTCTCTTGCCGAAAGGAC<br/>             CATGTCCGTGACCACAGACTCCACAGTAAC<br/>             TACATCTCCATATGCCTTCACTCGGGTCACAGGGCCTTAC<br/>             AACAGATATATATGATATCACCCCTTTTG<br/>             TTGGTTACCTCACTTGAAGAACCAACCAACCTGTCAG<br/>             TAGTATAGTTCTCATGACGTGGGCAGTGGG<br/>             GAAAGGTCACAGTATTCATGACAAATGTGGTGGGAAAAA<br/>             CCTCAGCTCACCAGCAACAAAAGAGGTTATC<br/>             TTACCATAGCACTTAATTTTCACTGGCTCCCAAGTGGTCA<br/>             CAGATGGCATCTAGGAAAAGACCAAGCAT<br/>             TCTATGCAAAAAGAAGGTGGGAAGAAAGTGTCCGCAA<br/>             TTTACATTTTAAACACTGGTTCTATTATTG<br/>             GACGAGATGATATGTAATGTGATCCCCCCCCCGCTTA<br/>             CAACTCTACACATCTGTGACCACTTTTAAT<br/>             AATATCAAGTTTGCATAGTCATGGAACACAAATCAAACA<br/>             AGTACTGTAGTATTACAGTGACAGGAATCTT<br/>             AAAATACCATCTGGTGCTGAATATATGATGTACTGAAAT<br/>             ACTGGAAATTATGGCTTTTTGAAATGCAGTTT<br/>             TTAAGTAACTTAACTTTTATTTATCAAAATAGCTACAG<br/>             GAAACATGAATAGCAGGAAAACACTGAATT<br/>             TGTTTGGATGTTCTAAGAAATGGTGCTAAGAAAAATGGTGT<br/>             CTTTAATAGCTAAAAATTTAATGCCTTTAT<br/>             ATCATCAAGATGCTATCAGTGTACTCCAGTGCCCTTGAAT<br/>             AATAGGGGTACCTTTTCATTCAAGTTTTTA<br/>             TCATAATTACCTATTCTTACACAAGCTTAGTTTTTAAAT<br/>             GTGGACATTTTAAAGGCCTCTGGATTTTGC<br/>             TCATCCAGTGAAGTCCTGTAGGACAATAAACGTATATAT<br/>             GTACATATATACACAAACATGTATATGTGC<br/>             ACACACATGTATATGTATAAATATTTTAAATGGTGTTTTA<br/>             GAAGCACTTTGTCTACCTAAGCTTTGACAA<br/>             CTTGAACAATGCTAAGGTAAGTACTGAGATGTTTAAAAACAA<br/>             GTTTACTTTTATTTAGAAATGCAAGTTGAT<br/>             TTTTAAAGGAAACAAAGAAAGCTTTTAAATATTTTTGC<br/>             TTTTAGCCATGCATCTGCTGATGAGCAATT           </p> |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0152]



|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p>GTGTCCATTTTTAACACAGCCAGTTAAATCCACCATGGGG<br/> CTTACTGGATTCAAGGGAATACGTTAGTCC<br/> ACAAAACATGTTTTCTGGTGCTCATCTCACATGCTATACT<br/> GTAAAACAGTTTTATACAAAATTGTATGAC<br/> AAGTTCATTGCTCAAAAATGTACAGTTTTAAGAATTTTCT<br/> ATTAACATGCAGGTAATAATTAGCTGCATGC<br/> TGCAGACTCAACAAAGCTAGTTCAGTGAAGCCTATGCTAT<br/> TTTATGGATCATAGGCTCTTCAGAGAACTG<br/> AATGGCAGTCTGCCTTTGTGTGATAATTATGTACATTGT<br/> GACGTTGTCATTTCTTAGCTTAAAGTGCCT<br/> CTTTAACAAGAGGATTGAGCAGACTGATGCCTGCATAAG<br/> ATGAATAAACAGGGTTAGTTCATGTGAATC<br/> TGTCAGTTAAAAAGAAACAAAAACAGGCAGCTGGTTTTGC<br/> TGTGGTGGTTTTAAATCATTAAATTTGTATAA<br/> AGAAGTGAAAGAGTTGTATAGTAAATTAAATTGTAAACA<br/> AAACTTTTTTAATGCAATGCTTAGTATTTT<br/> AGTACTGTAAAAAAATTAATATATACATATATATATA<br/> TATATATATATATATATATAGATTTGAAGC<br/> AGAATTCACATCATGATGGTGCTACTCAGCCTGTACAAA<br/> TATATCATAATGTGAGCTAAGAATTCATTA<br/> AATGTTTGAGTGATGTTCTACTTGTATATACCTCAACA<br/> CTAGTTTGGCAATAGGATATTGAACTGAGA<br/> GTGAAAGCATTGTGTACCATCATTTTTTCCAAGTCCTTTT<br/> TTTTATTGTTAAAAAAAAGCATACCTT<br/> TTTTCAATACTTGATTTCTTAGCAAGTATAACTTGAACCTC<br/> AACCTTTTTGTTCTAAAAATTCAGGGATA<br/> TTTCAGCTCATGCTCTCCCTATGCCAACATGTCACCTGTG<br/> TTTATGTAAAAATTGTTGTAGGTAAATAAAT<br/> ATATTCTTTGTCAGGGATTTAACCTTTTATTTTGAATCCC<br/> TTCTATTTTACTTGTACATGTGCTGATGT<br/> AACTAAACTAATTTTGTAAATCTGTTGGCTCTTTTTATTG<br/> TAAAGAAAAGCATTTTAAAAAGTTTGAGGA<br/> ATCTTTTGACTGTTTCAAGCAGGAAAAAAATACATG<br/> AAAAATAGAAATGCACTGAGTTGATAAAGGGAA<br/> AAATTGTAAGGCAGGAGTTTGGCAAGTGGCTGTTGGCCA<br/> GAGACTTACTTGTAACCTCTCTAAATGAAGTT<br/> TTTTTGATCCTGTAATCACTGAAGGTACATACTCCATGTG<br/> GACTTCCCTTAAACAGGCAACACCTACAG<br/> GTATGGTGTGCAACAGATTGTACAATTACATTTTGGCCTA<br/> AATACATTTTTGCTTACTAGTATTTAAAT<br/> AAATTCTTAATCAGAGGAGGCCTTTGGGTTTTATTGGTCA<br/> AATCTTTGTAAGCTGGCTTTTGTCTTTTA<br/> AAAAATTTCTTGAATTTGTGGTTGTGTCCAATTTGCAAA<br/> ATTTCCAAAAATGTTGCTTTGCTTACAAA<br/> CCACATGATTTTAAATGTTTTTGTATACCATAATATCTAGC<br/> CCCAAACATTTGATTACTACATGTGCATT<br/> GGTGATTTTGATCATCCATTCTAATATTTGATTTCTGTGT<br/> CACCTACTGTCATTTGTTAACTGCTGGC<br/> CAACAAGAACAGGAAGTATAGTTTGGGGGGTTGGGGAGA<br/> GTTTACATAAGGAAGAGAGAAATTGAGTGG<br/> CATATTGTAAATATCAGATCTATAATTGTAAATATAAAAC<br/> CTGCCCTAGTTAGAAATGAATGGAAAGCAGA<br/> TCTACAATTTGCTAATATAGGAATATCAGGTTGACTATAT<br/> AGCCATACTTGAAAATGCTTCTGAGTGGTG</p> |
|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0153]

|                                                                                                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                     |                 | TCAACTTTACTTGAATGAATTTTTTCATCTTGATTGACGCA<br>CAGTGATGTACAGTTCACCTTCTGAAGCTAG<br>TGGTTAACTTGTGTAGGAACTTTTGCAGTTTGACACTAA<br>GATAACTTCTGTGTGCATTTTCTATGCTT<br>TTTTAAAACTAGTTTCATTTTCATTTTCATGAGATGTTTGG<br>TTTATAAGATCTGAGGATGGTTATAAATA<br>CTGTAAGTATTGTAATGTTATGAATGCAGGTTATTTGAAA<br>GCTGTTTATTATATATCATTCCTGATAAT<br>GCTATGTGAGTGTTTTTAATAAAATTTATATTTATTTAATG<br>CACTCTAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 호모<br>사피엔스 tet<br>메틸시토신<br>디옥시게나제<br>2 (TET2),<br>전사체<br>변이체 2,<br>mRNA<br><br>[SEQ ID NO:<br>1361] | NM_017628.<br>4 | AAACAGAAGGTGGGCCGGGGCGGGGAGAAACAGAACTC<br>GGTCAATTTCCCAGTTTGTCTGGGTCTTTAAAA<br>ATACAGGCCCTAAAGCACTAAGGGCATGCCCTCGGTGA<br>AACAGGGGAGCGCTTCTGTGAATGAGATTA<br>AAGCGACAGAAAAGGGAAGGAGAGCGCGGGCAACGGG<br>ATCTAAAGGGAGATAGAGACGCGGGCCTCTGA<br>GGGCTGGCAAAACATTCAGCAGCACACCCTCTCAAGATTG<br>TTTACTTGCCCTTGCTCCTGTTGAGTTACAA<br>CGCTTGGAAGCAGGAGATGGGCTCAGCAGCAGCCAATAG<br>GACATGATCCAGGAAGAGCAGTAAGGGACTG<br>AGCTGCTGAATTCACCTAGAGGGCAGCCTTGTTGGATGGC<br>CCCGAAGCAAGCCTGATGGAACAGGATAGAA<br>CCAACCATGTTGAGGGCAACAGACTAAGTCCATTCTGA<br>TACCATCACCTCCCATTGTCAGACAGAAACC<br>TCTGGCTACAAAGCTCCAGAATGGAAGCCCACTGCCTGA<br>GAGAGCTCATCCAGAAGTAAATGGAGACACC<br>AAGTGGCACTCTTTCAAAAGTTATTATGGAATACCCTGTA<br>TGAAGGGAAGCCAGAATAGTCGTGTGAGTC<br>CTGACTTTACACAAGAAAGTAGAGGGTATTCCAAGTGTTT<br>GCAAAATGGAGGAATAAAACGCACAGTTAG<br>TGAACCTTCTCTCTCTGGGCTCCTTCAGATCAAGAAATTG<br>AAACAAGACCAAAAGGCTAATGGAGAAAGA<br>CGTAACCTCGGGGTAAGCCAAGAAAGAAATCCAGGTGAA<br>AGCAGTCAACCAATGTCTCCGATTGAGTG<br>ATAAGAAAGAATCTGTGAGTTCTGTAGCCCAAGAAATG<br>CAGTTAAAGATTTACCAAGTTTTTCAACACA<br>TAACTGCAGTGGGCCTGAAAATCCAGAGCTTCAGATTCT<br>GAATGAGCAGGAGGGGAAAAGTGCTAATTAC<br>CATGACAAGAACATTGTATTACTTAAAAACAAGGCAGTG<br>CTAATGCCTAATGGTGCTACAGTTTCTGCCT<br>CTTCCGTGGAACACACACATGGTGAACCTCGGAAAAAA<br>CACTGTCTCAATATTATCCAGATTGTGTTT<br>CATTGCGGTGCAGAAAACCATCTCACATAAATGCCAT<br>TAACAGTCAGGCTACTAATGAGTTGTCCTGT<br>GAGATCACTACCCATCGCATACCTCAGGGCAGATCAAT<br>TCCGCACAGACCTCTAACTCTGAGCTGCCTC<br>CAAAGCCAGCTGCAGTGGTGAGTGAGGCCTGTGATGCTG<br>ATGATGCTGATAATGCCAGTAAACTAGCTGC<br>AATGCTAAATACCTGTTCTTTTCAAGAAACCAGAACAACTA<br>CAACAACAAAAATCAGTTTTTGAGATATGC<br>CCATCTCTGCAGAAAATAACATCCAGGGAACCACAAAG<br>CTAGCGTCTGGTGAAGAAATTCTGTTCAAGTT<br>CCAGCAGCAATTTGCAAGCTCCTGGTGGCAGCTCTGAAC<br>GGTATTTAAAAACAAATGAAATGAATGGTGC |

[0154]

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p> TTACTTCAAGCAAAGCTCAGTGTTCACTAAGGATTCTTT<br/> TCTGCCACTACCAACCAACCAACCAATCA<br/> CAATTGCTTCTTTCTCCCCCTCTCTCTTCCACAGGTTCC<br/> TCAGCTTCCTTCAGAAAGGAAAAAGCACTC<br/> TGAATGGTGGAGTTTTAGAAGAACCAACCACTACCCCA<br/> ACCAAAGTAACACAACACTTTTAAGGGAAAGT<br/> GAAAATAGAGGGTAAACCTGAGGCACCACCTTCCCAGAG<br/> TCCTAATCCATCTACACATGTATGCAGCCCT<br/> TCTCCGATGCTTTCTGAAAGGCCTCAGAATAATTGTGTGA<br/> ACAGGAATGACATACAGACTGCAGGGACAA<br/> TGAAGTGTCCATTGTGTTCTGAGAAAAACAAGACCAATGTC<br/> AGAACACCTCAAGCATAACCCACCAATTTT<br/> TGGTAGCAGTGGAGAGCTACAGGACAACCTGCCAGCAGTT<br/> GATGAGAAACAAAGAGCAAGAGATTCTGAAG<br/> GGTCGAGACAAGGAGCAAACACGAGATCTTGTGCCCCCA<br/> ACACAGCACTATCTGAAACCAGGATGGATTG<br/> AATTGAAGGCCCTCGTTTTCCCAAGCGGAATCCCATCT<br/> AAAACGTAAATGAGGCATCACTGCCATCAAT<br/> TCTTCAGTATCAACCAATCTCTCCAATCAAATGACCTCC<br/> AAACAATACACTGGAAATTTCCAACATGCCT<br/> GGGGGGCTCCCAAGGCAAGCTTACACCCAGAAAAACA<br/> CAGCTGGAGCACAAGTCACAAATGTACCAAG<br/> TTGAAATGAATCAAGGGCAGTCCCAAGGTACAGTGGACC<br/> AACATCTCCAGTTCCAAAAACCTCACACCA<br/> GGTGCATTTCTCCAAAAACAGACATTTACCAAAAGCTCAT<br/> GTGCAGTCACTGTGTGGCACTAGATTTCAT<br/> TTTCAACAAAGAGCAGATTCCCAAACTGAAAAAATTATG<br/> TCCCCAGTGTTGAAACAGCACTTGAATCAAC<br/> AGGCTTCAGAGACTGAGCCATTTTCAAACCTCACACCTTTT<br/> GCAACATAAGCCTCATAAACAGGCAGCACA<br/> AACACAACCATCCCAGAGTTCACATCTCCCTCAAAACCA<br/> GCAACAGCAGCAAAAAATTACAAATAAAGAAT<br/> AAAGAGGAAATACTCCAGACTTTTCTCACCCCCAAAGC<br/> AACAAATGATCAGCAAGAGAGAGGATCATTCT<br/> TTGGCCAGACTAAAGTGGAAGAATGTTTTCATGGTGAAA<br/> ATCAGTATTCAAAATCAAGCGAGTTCGAGAC<br/> TCATAATGTCCAAATGGGACTGGAGGAAGTACAGAATAT<br/> AAATCGTAGAAATTCCCCTTATAGTCAGACC<br/> ATGAAATCAAGTGCATGCAAAATACAGGTTTCTTGTCAA<br/> ACAATACACACCTAGTTTCAGAGAATAAAG<br/> AACAGACTACACATCCTGAACTTTTTGCAGGAAACAAGA<br/> CCCCAACTTGCAATCACATGCAATATTTTCC<br/> AAATAATGTGATCCCAAAGCAAGATCTTCTTCACAGGTG<br/> CTTTCAAGAACAGGAGCAGAAGTCACAACAA<br/> GCTTCAGTTCTACAGGGATATAAAAAATAGAAACCAAGAT<br/> ATGTCTGGTCAACAAGCTGCGCAACTTGCTC<br/> AGCAAAGGTACTTGATACATAACCATGCAAAATGTTTTTCC<br/> TGTGCCTGACCAGGGAGGAAGTCACACTCA<br/> GACCCCTCCCCAGAAGGCACTCAAAAGCATGCTGCTCT<br/> AAGGTGGCATCTCTTACAGAAGCAAGAACAG<br/> CAGCAAACACAGCAACCCCAAACTGAGTCTTGCCATAGT<br/> CAGATGCACAGGCCAATTAAGGTGGAACCTG<br/> GATGCAAGCCACATGCCTGTATGCACACAGCACCACAG<br/> AAAACAAAACATGGAAAAAGGTAACATAAGCA </p> |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0155]

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | AGAGAATCCACCTGCAAGCTGTGATAATGTGCAGCAAAA<br>GAGCATCATTGAGACCATGGAGCAGCATCTG<br>AAGCAGTTTCACGCCAAGTCGTTATTTGACCATAAGGCTC<br>TTACTCTCAAATCACAGAAGCAAGTAAAAG<br>TTGAAATGTCAGGGCCAGTCACAGTTTTGACTAGACAAA<br>CCACTGCTGCAGAACTTGATAGCCACACCCC<br>AGCTTTAGAGCAGCAAACTTCTTCAGAAAAGACACC<br>AACCAAAAGAACAGCTGCTTCTGTTCTCAAT<br>AATTTTAGAGTCACCTTCCAAATTACTAGATACTCCTA<br>TAAAAAATTTATTGGATACACCTGTCAAGA<br>CTCAATATGATTTCCCATCTTGCAGATGTGTAGGTAAGTG<br>CCAGAAATGTAAGTACGACACATGGCGTTTA<br>TCCAGAAATGCAAAATTTATCTTCAGATATGGGATTTTCC<br>TTCTTTTTTTAAATCTTGAGTCTGGCAGCA<br>ATTTGTAAAGGCTCATAAAAAATCTGAAGCTTACATTTTTT<br>GTCAAGTTACCGATGCTTGTGTCTTGTGAA<br>AGAGAACTTCACTTACATGCAGTTTTTCCAAAAGAATTAA<br>ATAATCGTGCATGTTTATTTTCCCTCTCT<br>TCAGATCCTGTAAAATTTGAATGTATCTGTTTTAGATCAA<br>TTCGCCATTTAGCTCTTTGTATATTATCT<br>CCTGGAGAGACAGCTAGGCAGCAAAAAACAATCTATTA<br>AAATGAGAAAAATAACGACCATAGGCAGTCTA<br>ATGTACGAACCTTAAATATTTTTTAATTCAAGGTAATAA<br>TATTAGTTTCACAAGATTTCTGGCTAATAG<br>GGAAATTTATCTTCAGTCTTCATGAGTTGGGGGAAATG<br>ATAATGCTGACACTCTTAGTGCTCCTAAAG<br>TTTCCTTTTCTCCATTTATACATTTGGAATGTTGTGATTTA<br>TATTCATTTTGATTCCCTTTTCTCTAAAA<br>TTTCATCTTTTGATTAAAAAATATGATACAGGCATACCT<br>CAGAGATATTGTGGGTTTGGCTCCATACCA<br>CAATAAAATGAATATTACAATAAAGCAAGTTGTAAGGAC<br>TTTTTGGTTTCTCACTGTATGTAAAAGTTAT<br>TTATATACTATACTGTAACATACTAAGTGTGCAATAGCAT<br>TGTGTCTAAAAAATATATACTTTAAAAATA<br>ATTTATTGTTAAAAAATGCCAACAATTATCTGGGCCTTT<br>AGTGAGTGTCAATCTTTTGTGGTGGAGG<br>GTCGTGCTTCAGTATTGATCGCTGTGGACTGATCATGGTG<br>GTAGTTGCTGAAGGTTGCTGGGATGGCTGT<br>GTGTGTGGCAATTTCTTAAATAAGACAACAGTGAAGTG<br>CTGTATCAATTGATTTTTCCATTACAAAAAG<br>ATTTCTCTGTAGCATGCAATGCTGTTTGATAGCATTTAAC<br>CCACAGCAGAATTTCTTTGAAAATTGGACT<br>CAGTCTCTCAAAGTGTGCTGCTGCTTTATCAACTAAGTT<br>TTTGTAATTTTCTGAATCCTTGTGTGTCAT<br>TTCAGCAGTTTACAGCATCTTCATTGGAAGTATATTCCAT<br>CTCAAAACATTCTTTGTTTCATCCATAAGAAG<br>CAACTTCTTATCAAGTTTTTTCATGACATTGCAGTAACTC<br>AGCCCCATCTTCAGGCTCTACTTCTAATTC<br>TGGTTCTCTTGCTACATCTCCCTCATCTGCAGTGACCTCTC<br>CACGGAAGTCTTGAACCTCTCAAAGTAAT<br>CCATGAGGGTTGGAATCAACTTCTAAACTCCTGTTAATGT<br>TGATATATTGACCCCTCCCATGAATTATG<br>AATGTTCTTAATAAAGTCTAAATGGTGATACCTTTCCAGA<br>AGGCTTTCAATGTACTTTGCCCGGATCCAT |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0156]

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p> CAGAAGACTATCTTGGCAGCTGTAGACTAACAATATATTT<br/> CTTAAATGATAAGACTTGAAAAGTCAAAAGT<br/> ACTCCTTAATCCATAGGCTGCAGAATCAATGTTGTATTAA<br/> CAGGCACGAAAACAGCATTAAATCTTGTGCA<br/> TCTCCATCGGAGCTCTTGGGTGACTAGGTGCCTTGAGCAG<br/> TAATATTTTGAAAAGGAGGTTTTTGGTTTTTGT<br/> TTTTTGTTTTTTTTTTTTTTGTTTTTTAGCAGTAAGTCTCAACA<br/> CTGGGCTTAAAATATTCAGTAAACTATG<br/> TTGTA AAAAGATGTGTATCATCCAGACTTTGTTGTTCCTA<br/> TTACTCTACACAAGCAGGGTACACTTAGCA<br/> TAATTCTTAAGGGCCTTGGAATTTTCAGAATGGTAAATGA<br/> GTATGGGCTTCAACTTAAAATCATCAACTG<br/> CATTAGCCTGTAAACAAGAGAGTCAGCCTGTCTTTGAAGC<br/> AAGGCATTGACTTCTATCTATGAAAGTCTT<br/> AGATGGCACCTTGTTTCAATAGTAGGCTGTTTAGTACAGC<br/> CACCTTCATCAGTGATCTTAGCTAGATCTT<br/> CTGCATAACTTGCTGCAGCTTCTACATCAGCACTTGCTGC<br/> CTCACCTTGTCCTTTTATGTTATAGAGACA<br/> GCTGCGCTTCTTAACTTTATAAACCAACTCTGCTAGCT<br/> TCCAACCTCTCTCTGCACTTCTCTATTCT<br/> TCTTCATAGAACTGAAGGGAGTCAAGGCCTTGCTCTGGAT<br/> TAAGCTTTGGCTTAAGGAATGTTGTGGCTG<br/> ACGTGATCTTCTATCCAGACCACTAAAGCGCTCTCCATAT<br/> CAGCAATAAGGCCGTTTTGCTTTCTTACCT<br/> TTCATGTGTTCACTGGAGTAATTCCTTCAAGAATTTTTCC<br/> TTTACATTACAACTTGGCTAACTGGCAT<br/> GCAAGGCCTAGCTTTTCAAGCTGTCTTGGCTTTTGACATGC<br/> CTTCTCACTTAGCTCGTCATATCTAGCTT<br/> TTGATTTAAAGTGGCAGGCATACAACTCTTCTTTCACTT<br/> GAACACTTAGAGGCCACTGTAGGGTTATTA<br/> ATTGGCCTAATTTCAATATTGTTGTGTTTTAGGGAATAGA<br/> GAGGCCCAGGGAGAGGGAGAGAGCCCAAAC<br/> GGCTGGTTGATAGAGCAGGCAGAATGCACACAACATTTA<br/> TCAGATTATGTTTGCACCATTACCAGATTA<br/> TGGGTACGGTTTGTGGCACCCCCAAAAATTAGAATAGT<br/> AACATCAAAGATCACTGATCACAGATCGCCA<br/> TAACATAAATAATAATAAACTTTAAAAATACTGTGAGAAT<br/> TACCAAAATGTGATACAGAGACATGAAGTGA<br/> GCACATGCTGTTGAAAAAATGACACTGATAGACATACT<br/> TAACACGTGGGATTGCCACAAACCTTCAGTT<br/> TGTA AAAAGTCACAGTAACTGTGACTCACAAAAGAACAAA<br/> GCACAATAAAACGAGGTATGCCTGTATTTTT<br/> AAAAAAAGCTTTTTGTAAAAATTCAGGATATGTAATAGGT<br/> CTGTAGGAATAGTGAAATATTTTTGCTGAT<br/> GGATGTAGATATATACGTGGATAGAGATGAAGATCTTAA<br/> TTATAGCTATGCAGCATAGATTAGTCAAAG<br/> ACATTTGAAAAGACAAATGTTAAATTAGTGTGGCTAATG<br/> ACCTACCCGTGCCATGTTTTCCCTCTTGCAA<br/> TGAGATACCCACACTGTGTAGAAGGATGGAGGGAGGAC<br/> TCCTACTGTCCCTCTTTGCGTGTGGTTATTA<br/> AGTTGCCTCACTGGGCTAAAACACCACACATCTCATAGAT<br/> AATATTTGGTAAGTTGTAATCGTCTTCACT<br/> CTTCTTTATACCCACCCCTATCTTCCCACTTTTCCATCT<br/> TTGTTGGTTTGCAACAGCCCCTCTTTTT </p> |
|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0157]

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p> GCCTGACTCTCCAGGATTTTCTCTCATCATAAAATTGTTCTA<br/> AAGTACATACTAATATGGGTCTGGATTGA<br/> CTATTCTTATTTGCAAAACAGCAATTAAATGTTATAGGGA<br/> AGTAGGAAGAAAAAGGGGTATCCTTGACAA<br/> TAAACCAAGCAATATTCTGGGGGTGGGATAGAGCAGGAA<br/> ATTTTATTTTAAATCTTTTAAATCCAAGTA<br/> ATAGGTAGGCTTCCAGTTAGCTTTAAATGTTTTTTTTTCC<br/> AGCTCAAAAAATTGGATTGTAGTTGATAC<br/> TACATATAATACATTCTAATTCCTCACTGTATTCTTTGTT<br/> TAGTTTCATTTATTTGGTTTAAATAATT<br/> TTTTATCCCATATCTGAAATGTAATATATTTTTATCCAACA<br/> ACCAGCATGTACATATACTTAATTATGTG<br/> GCACATTTTCTAATAGATCAGTCCATCAATCTACTCATTT<br/> TAAAGAAAAAAATTTTAAAGTCACTTT<br/> AGAGCCCTTAATGTGTAGTTGGGGGTAAAGCTTTGTGGAT<br/> GTAGCCTTTATATTTAGTATAATTGAGGTC<br/> TAAAAATAAATCTTCTATTATCTCAACAGAGCAAATTAT<br/> TGAAAAAGATGAAGGTCTTTTATACCCA<br/> TCTAGGAGCAGGTCCTAATGTGGCAGCTATTAGAGAAAT<br/> CATGGAAGAAAGGTAATTAACGCAAAGGCAC<br/> AGGGCAGATTAACGTTTATCCTTTTGTATATGTCAGAATT<br/> TTTCCAGCCTTCACACACAAAGCAGTAAAC<br/> AATTGTAAATTGAGTAATTATTAGTAGGCTTAGCTATTCT<br/> AGGGTTGCCAACACTACACACTGTGCTATT<br/> CACCAGAGAGTCACAATATTGACAGGACTAATAGTCTG<br/> CTAGCTGGCACAGGCTGCCCACTTTGCGATG<br/> GATGCCAGAAAACCCAGGCATGAACAGGAATCGGCCAGC<br/> CAGGCTGCCAGCCACAAGGTACTGGCACAGG<br/> CTCCAACGAGAGGTCCCACTCTGGCTTTCCACCTGATAA<br/> TAAAGTGTCAAAGCAGAAAGACTGGTAAAG<br/> TGTGGTATAAGAAAAGAACCCTGAATTAAATTCACCTA<br/> GTGTTGCAAATGAGTACTTATCTCTAAGTTT<br/> TCTTTTACCATAAAAAGAGAGCAAGTGTGATATGTTGAAT<br/> AGAAAGAGAAAACATACTATTACAGCTGCC<br/> TTTTTTTTTTTTTCGCTATCAATCACAGGTATACAAGTA<br/> CTTGCCTTTACTCCTGCATGTAGAAGACT<br/> CTTATGAGCGAGATAATGCAGAGAAGGCCTTTCATATAA<br/> ATTTATACAGCTCTGAGCTGTTCTTCTTA<br/> GGGTGCCTTTTCATTAAGAGGTAGGCAGTATTATTATTA<br/> AGTACTTAGGATACATTGGGGCAGCTAGGA<br/> CATATTCAGTATCATCTTGCTCCATTCCAAATTATTCAT<br/> TTCTAAATTAGCATGTAGAAGTCACTAA<br/> ATAATCATCTAGTGGCCTGGCAGAAATAGTGAATTCCTT<br/> AAGTGCCTTTTTTTGTGTTTTTTGTTT<br/> TGTTTTTAAACAAGCAGTAGGTGGTGCTTTGGTCATAAG<br/> GGAAGATATAGTCTATTCTAGGACTATTCT<br/> CATATTTCCATGTGGCTGGATACTAACTATTTGCCAGCC<br/> TCCTTTTCTAAATTGTGAGACATTCTTGGA<br/> GGAACAGTTCTAACTAAAATCTATTATGACTCCCCAAGTT<br/> TTAAAAAGCTAAATTTAGTAAGGGAAAAA<br/> ATAGTTTATGTTTTAGAAGACTGAACTTAGCAAATAACC<br/> TGAATTTGTGCTTTGTGAAATTTATATC<br/> GAAATGAGCTTTCCATTTTCACCCACATGTAATTTACAA<br/> AATAGTTCATTACAATTATCTGTACATTTT </p> |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0158]



|                                                                                                          |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                          |                     | GATATTGAGGAAAAACAAGGCTTAAAAACCATTATCCAG<br>TTTGCTTGGCGTAGACCTGTTTAAAAAATAA<br>TAAACCGTTTCATTTCTCAGGATGTGGTCATAGAATAAAGT<br>TATGCTCAAATGTTCAAATATTTAAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 예측: 호모<br>사피엔스 tet<br>메틸시토신<br>디옥시게나제<br>2 (TET2),<br>전사체<br>변이체 X9,<br>mRNA<br><br>[SEQ ID NO:<br>1362] | XXM_01153<br>2044.1 | TCAGGCTCTACTTCTAATTCTGGTTCTCTTGCTACATCTCC<br>CTCATCTGCAGTGACCTCTCCACGGAAGT<br>CTTGAACCTCTCAAAAGCAAATTATTGAAAAAGATGAAG<br>GTCCTTTTTATACCCATCTAGGAGCAGGTCC<br>TAATGTGGCAGCTATTAGAGAAATCATGGAAGAAAGGTT<br>TGGACAGAAGGGTAAAGCTATTAGGATTGAA<br>AGAGTCATCTATACTGGTAAAGAAGGCAAAAGTTCTCAG<br>GGATGTCCTATTGTCTAAGTGGGTGGTTCGCA<br>GAAGCAGCAGTGAAGAGAAGCTACTGTGTTTGGTGCGGG<br>AGCGAGCTGGCCACACCTGTGAGGCTGCAGT<br>GATTGTGATTCTCATCCTGGTGTGGGAAGGAATCCCGCTG<br>TCTCTGGCTGACAACTCTACTCGGAGCTT<br>ACCGAGACGCTGAGGAAATACGGCACGCTCACCAATCGC<br>CGGTGTGCCTTGAATGAAGAGAGAAGTTGCG<br>CCTGTCAGGGGCTGGATCCAGAAACCTGTGGTGCCTCCTT<br>CTCTTTTGGTTGTTTCATGGAGCATGTACTA<br>CAATGGATGTAAGTTTGCCAGAAGCAAGATCCCAAGGAA<br>GTTTAAGCTGCTTGGGGATGACCCAAAAGAG<br>GAAGAGAACTGGAGTCTCATTTGCAAAACCTGTCCACT<br>CTTATGGCACCAACATATAAGAACTTGAC<br>CTGATGCATATAATAATCAGATTGAATATGAACACAGAG<br>CACCAGAGTGCCGCTCTGGGTCTGAAGGAAGG<br>CCGTCCATTCTCAGGGGTCACTGCATGTTTGGACTTCTGT<br>GCTCATGCCCCACAGAGACTTGCACAAACATG<br>CAGAATGGCAGCACATTGGTATGCACTCTCACTAGAGAA<br>GACAATCGAGAATTTGGAGGAAAACCTGAGG<br>ATGAGCAGCTTCACGTTCTGCCTTTATACAAAGTCTCTGA<br>CGTGGATGAGTTTGGGAGTGTGGAAGCTCA<br>GGAGGAGAAAAACCGAGTGGTGCATTTCAGGTACTGAG<br>TTCTTTTCGGCGAAAAGTCAGGATGTTAGCA<br>GAGCCAGTCAAGACTTGCCGACAAAGGAACTAGAAGCC<br>AAGAAAGCTGCAGCTGAAAAGCTTTCTCTCC<br>TGGAGAACAGCTCAAATAAAAAATGAAAAGGAAAAGTCA<br>GCCCCATCACGTACAAAACAACTGAAAACGC<br>AAGCCAGGCTAAACAGTTGGCAGAACTTTGCGACTTTC<br>AGGACCAGTCATGCAGCAGTCCAGCAGCCC<br>CAGCCTCTACAGAAGCAGCCACCACAGCCCCAGCAGCAG<br>CAGAGACCCAGCAGCAGCAGCCACATCACC<br>CTCAGACAGAGTCTGTCAACTCTTATTCTGCTTCTGGATC<br>CACCAATCCATACATGAGACGGCCCAATCC<br>AGTTAGTCCTTATCCAACTCTTACACACTTCAGATATC<br>TATGGAAGCACCAGCCCTATGAACCTCTAT<br>TCCACCTCATCTCAAGCTGCAGGTTTCAATTTGAATTCTT<br>CTAATCCCATGAACCCTTACCCTGGGCTTT<br>TGAATCAGAATACCAATATCCATCATATCAATGCAATG<br>GAAACCTATCAGTGGACAAGTGTCCCATATA<br>TCTGGGTTCTATTCTCCCCAGTCTCAGCCGATGGATCTG<br>TATAGGTATCCAAGCCAAGACCCTCTGTCT<br>AAGCTCAGTCTACCACCCATCCATACACTTTACCAGCCAA<br>GGTTTGGAAATAGCCAGAGTTTACATCTA |

[0159]

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | AATACTTAGGTTATGGAAACCAAAATATGCAGGGAGATG<br>GTTTCAGCAGTTGTACCATTAGACCAAAATGT<br>ACATCATGTAGGGAAATTGCCTCCTTATCCCACATCATGAG<br>ATGGATGGCCACTTCATGGGAGCCACCTCT<br>AGATTACCACCCAATCTGAGCAATCCAAACATGGACTAT<br>AAAAATGGTGAACATCATTCACCTTCTCACA<br>TAATCCATAACTACAGTGCAGCTCCGGGCATGTTCAACA<br>GCTCTCTTCATGCCCTGCATCTCCAAAACAA<br>GGAGAATGACATGCTTTCCACACAGCTAATGGGTTATC<br>AAAGATGCTTCCAGCTCTTAACCATGATAGA<br>ACTGCTTGTGTCCAAGGAGGCTTACACAAATTAAGTGAT<br>GCTAATGGTCAGGAAAAGCAGCCATTGGCAC<br>TAGTCCAGGGTGTGGCTTCTGGTGCAGAGGACAACGATG<br>AGGTCTGGTCAGACAGCGAGCAGAGCTTTCT<br>GGATCCTGACATTGGGGGAGTGGCCGTGGCTCCAACCTCA<br>TGGGTCAATTCTCATTTGAGTGTGCAAAAGCGT<br>GAGCTGCATGCCACAACCCCTTTAAAGAATCCCAATAGG<br>AATCACCCACCAGGATCTCCCTCGTCTTTT<br>ACCAGCATAAGAGCATGAATGAGCCAAAACATGGCTTGG<br>CTCTTTGGGAAGCCAAAATGGCTGAAAAAGC<br>CCGTGAGAAAAGAGGAAGAGTGTGAAAAGTATGGCCAG<br>ACTATGTGCTCAGAAATCCCATGGCAAAAAA<br>GTGAAACGGGAGCCTGCTGAGCCACATGAACTTCAGAG<br>CCCCTTACCTGCGTTTCATCAAGTCTCTTG<br>CCGAAAGGACCATGTCCGTGACCACAGACTCCACAGTAA<br>CTACATCTCCATATGCCTTCACTCGGGTCAC<br>AGGGCCTTACAACAGATATATATGATATCACCCCTTTTG<br>TTGGTTACCTCACTTGAAAAGACCACAACC<br>AACCTGTCAGTAGTATAGTTCTCATGACGTGGGCAGTGG<br>GGAAAGGTCACAGTATTATGACAAATGTGG<br>TGGGAAAAACCTCAGCTCACCAGCAACAAAAGAGGTTAT<br>CTTACCATAGCACTTAATTTTCACTGGCTCC<br>CAAGTGGTCACAGATGGCATCTAGGAAAAGACCAAAGCA<br>TTCATGCAAAAAGAAGGTGGGGAAGAAAAGT<br>GTTCCGCAATTTACATTTTTAAACACTGGTTCTATTATTGG<br>ACGAGATGATATGTAAATGTGATCCCCC<br>CCCCCGCTTACAACCTCTACACATCTGTGACCCTTTTAAT<br>AATATCAAGTTTGCATAGTCATGGAACACA<br>AATCAAACAAGTACTGTAGTATTACAGTGACAGGAATCT<br>TAAAATACCATCTGGTGCTGAATATATGATG<br>TACTGAAATACTGGAATTATGGCTTTTGAATGCAGTTT<br>TACTGTAAATCTTAACCTTTATTTATCAAA<br>ATAGCTACAGGAAACATGAATAGCAGGAAAACACTGAAT<br>TTGTTTGGATGTTCTAAGAAATGGTGCTAAG<br>AAAATGGTGTCTTTAATAGCTAAAAATTTAATGCCTTTAT<br>ATCATCAAGATGCTATCAGTGTAAGTCCAGT<br>GCCCTGAATAATAGGGGTACCTTTTCATTCAAGTTTTTA<br>TCATAATTACCTATTCTTACACAAGCTTAG<br>TTTTTAAATGTGGACATTTTAAAGGCCTCTGGATTTTGC<br>TCATCCAGTGAAGTCCTTGTAAGGACAATAA<br>ACGTATATATGTACATATATACACAAACATGTATATGTGC<br>ACACACATGTATATGTATAAATATTTTAA<br>TGGTGTTTTGAAGCACTTTGTCTACCTAAGCTTTGACAA<br>CTTGAACAATGCTAAGGTACTGAGATGTTT |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0160]

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p> AAAAACAAGTTTACTTTTCATTTTAGAATGCAAAGTTGAT<br/> TTTTTAAGGAAACAAAGAAAGCTTTTAAA<br/> ATATTTTGTCTTTAGCCATGCATCTGCTGATGAGCAATT<br/> GTGTCCATTTTAAACACAGCCAGTTAAATC<br/> CACCATGGGGCTTACTGGATTCAAGGGAATACGTTAGTC<br/> CACAAAACATGTTTTCTGGTGCTCATCTCAC<br/> ATGCTATACTGTAAACAGTTTTATACAAAATTGTATGAC<br/> AAGTTCATTGCTCAAAAATGTACAGTTTTA<br/> AGAATTTTCTATTAAGTGCAGGTAATAATTAGCTGCATGC<br/> TGCAGACTCAACAAAGCTAGTTCAGTGAAG<br/> CCTATGCTATTTTATGGATCATAGGCTCTTCAGAGAACTG<br/> AATGGCAGTCTGCCTTTGTGTTGATAATTA<br/> TGTACATTGTGACGTTGTCAATTTCTAGCTTAAGTGTCTC<br/> TTTAAACAAGAGGATTGAGCAGACTGATGC<br/> CTGCATAAGATGAATAAACAGGGTTAGTTCATGTGAAT<br/> CTGTCAGTTAAAAAGAAACAAAAACAGGCAG<br/> CTGGTTTGTCTGTGGTGGTTTTAAATCATTAAATTTGTATAA<br/> AGAAGTGAAAGAGTTGTATAGTAAATTTAA<br/> TTGTAAACAAAACCTTTTTTAATGCAATGCTTTAGTATTTT<br/> AGTACTGTAAAAAAATTAATATATACATA<br/> TATATATATATATATATATATATATATGAGTTTGAAGC<br/> AGAATTCACATCATGATGGTGCTACTCAGC<br/> CTGCTACAAATATATCATAATGTGAGCTAAGAATTCATTA<br/> AATGTTTGAGTGATGTTCTACTTGTGCATA<br/> TACCTCAACACTAGTTTGGCAATAGGATATTGAACTGAG<br/> AGTGAAAGCATTGTGTACCATCATTTTTTTC<br/> CAAGTCCTTTTTTTATTGTTAAAAAAAAGCATACCTT<br/> TTTTCAATACTTGATTTCTTAGCAAGTATA<br/> ACTTGAACCTCAACCTTTTTGTTCTAAAAATTCAGGGATA<br/> TTTCAGCTCATGCTCTCCCTATGCCAACAT<br/> GTCACCTGTGTTTATGTAAAATTGTTGTAGGTTAATAAAAT<br/> ATATTCTTTGTACAGGGATTTAACCTTTTA<br/> TTTTGAATCCCTTCTATTTTACTTGTACATGTGCTGATGTA<br/> ACTAAAACATAATTTTGTAATCTGTTGGC<br/> TCTTTTATTGTAAAGAAAAGCATTTTAAAAGTTTGAGGA<br/> ATCTTTTGACTGTTCAAGCAGGAAAAAAA<br/> AATTACATGAAAATAGAATGCACTGAGTTGATAAAGGGA<br/> AAAATTGTAAAGCAGGAGTTTGGCAAGTGGC<br/> TGTTGGCCAGAGACTTACTTGTAACCTCTCTAAATGAAGTT<br/> TTTTTGATCCTGTAATCACTGAAGGTACAT<br/> ACTCCATGTGGACTTCCCTTAAACAGGCAAACACCTACA<br/> GGTATGGTGTGCAACAGATTGTACAATTACA<br/> TTTTGGCCTAAATACATTTTTGCTTACTAGTATTTAAAATA<br/> AATTCCTAATCAGAGGAGGCCTTTGGGTT<br/> TTATTGGTCAAATCTTTGTAAGCTGGCTTTTGTCTTTTTAA<br/> AAAAATTTCTGAATTTGTGGTTGTGTCCA<br/> ATTTGCAAACATTTCCAAAAATGTTTGCTTTGCTTACAAA<br/> CCACATGATTTTAAATGTTTTTTGTATACCA<br/> TAATATCTAGCCCCAAACATTTGATTACTACATGTGCATT<br/> GGTGATTTTGATCATCCATTCTTAATATTT<br/> GATTTCTGTGTCACCTACTGTCATTTGTAAACTGCTGGC<br/> CAACAAGAACAGGAAGTATAGTTTGGGGGG<br/> TTGGGGAGAGTTTACATAAGGAAGAGAAGAAATTGAGTG<br/> GCATATTGTAAATATCAGATCTATAATTGTA </p> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0161]

|                                                                                                          |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                          |                     | AATATAAACCTGCCTCAGTTAGAATGAATGGAAAGCAG<br>ATCTACAATTTGCTAATATAGGAATATCAGG<br>TTGACTATATAGCCATACTTGAAAAATGCTTCTGAGTGGTG<br>TCAACTTTACTTGAATGAATTTTCATCTT<br>GATTGACGCACAGTGATGTACAGTTCACCTTCTGAAGCTAG<br>TGGTTAACTTGTGTAGGAACTTTTGCAGT<br>TTGACACTAAGATAACTTCTGTGTGCATTTTCTATGCTTT<br>TTTAAAACTAGTTTCATTTTCATTTTCAT<br>GAGATGTTTGGTTTATAAGATCTGAGGATGGTTATAAATA<br>CTGTAAGTATTGTATGTATGAATGCAGG<br>TTATTTGAAAGCTGTTTATTATTATATCATTCTGATAATG<br>CTATGTGAGTGTTTATAATAAATTTATA<br>TTTATTTAATGCACTCTAA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 예측: 호모<br>사피엔스 tet<br>메틸시토신<br>디옥시게나제<br>2 (TET2),<br>전사체<br>변이체 X7,<br>mRNA<br><br>[SEQ ID NO:<br>1363] | XXM_01153<br>2043.1 | GTAGAGAAAGCAGAAGGAAGCAAGATGGCTGCCCTTTAGG<br>ATTTGTTAGAAAGGAGACCCGACTGCAACTG<br>CTGGATTGCTGCAAGGCTGAGGGACGAGAACGAGGCTGG<br>CAAACATTCAGCAGCACACCTCTCAAGATT<br>GTTTACTTGCCTTTGCTCCTGTTGAGTTACAACGCTTGGGA<br>AGCAGGAGATGGGCTCAGCAGCAGCCAATA<br>GGACATGATCCAGGAAGAGCAGTAAGGGACTGAGCTGCT<br>GAATTCAACTAGAGGGCAGCCTTGTGGATGG<br>CCCCGAAGCAAGCCTGATGGAACAGGATAGAACCAACCA<br>TGTTGAGGGCAACAGACTAAGTCCATTCTG<br>ATACCATCACCTCCATTTGCCAGACAGAACCTCTGGCTA<br>CAAAGCTCCAGAATGGAAGCCCACTGCCTG<br>AGAGAGCTCATCCAGAAGTAAATGGAGACACCAAGTGGC<br>ACTCTTTCAAAAGTTATTATGGAATACCCTG<br>TATGAAGGGAAGCCAGAATAGTCGTGTGAGTCTCTGACTT<br>TACACAAGAAAGTAGAGGGTATTCCAAGTGT<br>TTGCAAAATGGAGGAATAAAACGCACAGTTAGTGAACCT<br>TCTCTCTCTGGGCTCCTTCAGATCAAGAAAT<br>TGAAACAAGACCAAAAGGCTAATGGAGAAAGACGTAAC<br>TTCGGGGTAAGCCAAGAAAGAAATCCAGGTGA<br>AAGCAGTCAACCAAAATGTCTCCGATTGAGTGATAAGAA<br>AGAATCTGTGAGTTCTGTAGCCCAAGAAAAT<br>GCAGTTAAAGATTTACCAAGTTTTCACACATAAAGTGA<br>GTGGGCCTGAAAAATCCAGAGCTTCAGATTC<br>TGAATGAGCAGGAGGGGAAAAGTGCTAATTACCATGACA<br>AGAACATTGTATTACTTAAAAACAAGGCAGT<br>GCTAATGCCTAATGGTGCTACAGTTTCTGCCTCTTCCGTG<br>GAACACACACATGGTGAACCTCTGGAAAAA<br>ACACTGTCTCAATATTATCCAGATTGTGTTTCCATTGCGG<br>TGCAGAAAACCATCTCACATAAATGCCA<br>TTAACAGTCAGGCTACTAATGAGTTGTCTGTGAGATCAC<br>TCACCCATCGCATACCTCAGGGCAGATCAA<br>TTCCGCACAGACCTCTAACTCTGAGCTGCCTCCAAAGCCA<br>GCTGCAGTGGTGAGTGAGGCCTGTGATGCT<br>GATGATGCTGATAATGCCAGTAACTAGCTGCAATGCTA<br>AATACCTGTTCTTTTCAAGAAACCAGAACAAAC<br>TACAACAACAAAAATCAGTTTTTGTAGATATGCCCATCTCC<br>TGCAGAAAATAACATCCAGGGAACCAAAA<br>GCTAGCGTCTGGTGAAAGATTCTGTTTCAGGTTCCAGCAGC<br>AATTTGCAAGCTCTGGTGGCAGCTCTGAA<br>CGGTATTTAAAAACAAAATGAAATGAATGGTGCTTACTTC |

[0162]

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | AAGCAAAGCTCAGTGTTCACTAAGGATTCTT<br>TTTCTGCCACTACACACCACCACCACCATACAATTGCT<br>TCTTTCTCCCCCTCCTCCTTCCACAGGT<br>TCCTCAGCTTCCTTCAGAAGGAAAAAGCACTCTGAATGGT<br>GGAGTTTTAGAAGAACCACCACCTACCCC<br>AACCAAAGTAACACAACACTTTTAAGGGAAAGTGAAAATA<br>GAGGGTAAACCTGAGGCACCACCTTCCCAGA<br>GTCCTAATCCATCTACACATGTATGCAGCCCTTCTCCGAT<br>GCTTTCTGAAAGGCCTCAGAATAATTGTGT<br>GAACAGGAATGACATACAGACTGCAGGGACAATGACTGT<br>TCCATTGTGTTCTGAGAAAAACAAGACCAATG<br>TCAGAACACCTCAAGCATAACCCACCAATTTTGGTAGCA<br>GTGGAGAGCTACAGGACAACCTGCCAGCAGT<br>TGATGAGAAACAAAGAGCAAGAGATTCTGAAGGGTCGA<br>GACAAGGAGCAAAACAGAGATCTTGTGCCCCC<br>AACACAGCACTATCTGAAACCAGGATGGATTGAATTGAA<br>GGCCCCCTCGTTTTACCAAGCGGAATCCCAT<br>CTAAAAACGTAATGAGGCATCACTGCCATCAATTCTTCAGT<br>ATCAACCCAATCTCTCCAATCAAATGACCT<br>CCAAACAATACTGGAAATTCCAACATGCCTGGGGGGC<br>TCCCAAGGCAAGCTTACACCCAGAAAAACAAC<br>ACAGCTGGAGCACAAGTCACAAATGTACCAAGTTGAAAT<br>GAATCAAGGGCAGTCCCAAGGTACAGTGGAC<br>CAACATCTCCAGTTCCAAAAACCCCTCACACCAGGTGCACT<br>TCTCCAAAAACAGACCATTTACCAAAAGCTC<br>ATGTGCAGTCACTGTGTGGCACTAGATTTTCATTTTCAACA<br>AAGAGCAGATTCCCAAACTGAAAACTTAT<br>GTCCCCAGTGTTGAAACAGCACTTGAATCAACAGGCTTC<br>AGAGACTGAGCCATTTTCAAACCTCACACCTT<br>TTGCAACATAAGCCTCATAAACAGGCAGCACAAACACAA<br>CCATCCCAGAGTTCACATCTCCCTCAAAACC<br>AGCAACAGCAGCAAAAAATTACAAATAAAGAATAAAGAG<br>GAAATACTCCAGACTTTTCTCACCCCCAAAG<br>CAACAATGATCAGCAAAGAGAAGGATCATTCTTTGGCCA<br>GACTAAAGTGGAAGAATGTTTTCATGGTGAA<br>AATCAGTATTCAAAATCAAGCGAGTTCGAGACTCATAAT<br>GTCCAAATGGGACTGGAGGAAGTACAGAATA<br>TAAATCGTAGAAATTCCCCTTATAGTCAGACCATGAAATC<br>AAGTGCATGCAAAATACAGGTTTCTTGTTT<br>AAACAATACACACCTAGTTTCAGAGAATAAAGAACAGAC<br>TACACATCCTGAACTTTTTGCAGGAAACAAG<br>ACCCAAAACTTGCATCACATGCAATATTTTCCAAATAATG<br>TGATCCCAAAGCAAGATCTTCTTCACAGGT<br>GCTTTCAAGAACAGGAGCAGAAAGTCACAACAAGCTTCAG<br>TTCTACAGGGATATAAAAAATAGAAACCAAGA<br>TATGTCTGGTCAACAAGCTGCGCAACTTGCTCAGCAAAG<br>GTACTTGATACATAACCATGCAAATGTTTTT<br>CCTGTGCCTGACCAGGGAGGAAGTCACACTCAGACCCCT<br>CCCCAGAAGGCACTCAAAAGCATGCTGCTC<br>TAAGGTGGCATCTCTTACAGAAGCAAGAACAGCAGCAAA<br>CACAGCAACCCCAAACTGAGTCTTGCCATAG<br>TCAGATGCACAGGCCAATTAAGGTGGAACCTGGATGCAA<br>GCCACATGCCTGTATGCACACAGCACCACCA<br>GAAAAACAAAACATGGAAAAAGGTAACCTAAGCAAGAGAA |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0163]

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | TCCACCTGCAAGCTGTGATAATGTGCAGCAAA<br>AGAGCATCATTGAGACCATGGAGCAGCATCTGAAGCAGT<br>TTCACGCCAAGTCGTTATTTGACCATAAGGC<br>TCTTACTCTCAAATCACAGAAGCAAGTAAAAAGTTGAAAT<br>GTCAGGGCCAGTCACAGTTTTGACTAGACAA<br>ACCACTGCTGCAGAACTTGATAGCCACACCCAGCTTTAG<br>AGCAGCAAAACAACCTTCTTCAGAAAAGACAC<br>CAACCAAAAGAAGCAGCTGCTTCTGTTCTCAATAATTTTAT<br>AGAGTCACCTTCCAAATTACTAGATACTCC<br>TATAAAAAATTTATTGGATACACCTGTCAAGACTCAATAT<br>GATTTCCCATCTTGCAGATGTGTAGAGCAA<br>ATTATTGAAAAAGATGAAGGTCCTTTTATACCCATCTAG<br>GAGCAGGTCCTAATGTGGCAGCTATTAGAG<br>AAATCATGGAAAGAAAGGTATACAAGTACTTGCCTTTACT<br>CCTGCATGTAGAAGACTCTTATGAGCGAGAT<br>AATGCAGAGAAGGCCTTTTCATATAAATTTATACAGCTCTG<br>AGCTGTTCTTCTCTAGGGTGCCTTTTTCAT<br>TAAGAGGTAGGCAGTATTATTATTAAAGTACTTAGGATA<br>CATTGGGGCAGCTAGGACATATTCAGTATCA<br>TTCTTGCTCCATTTCCAAATTATTTCATTTCTAAATTAGCAT<br>GTAGAAGTTCATAAATAATCATCTAGTG<br>GCCTGGCAGAAATAGTGAATTTCCCTAAGTGCCTTTTTTT<br>TGTTGTTTTTTTGTGTTTTGTTTTTAAACAA<br>GCAGTAGGTGGTGTCTTGGTCATAAGGGAAGATATAGTC<br>TATTTCTAGGACTATTCCATATTTCCATGT<br>GGCTGGATACTAACTATTGGCAGCCTCCTTTTCTAAATT<br>GTGAGACATTCTTGGAGGAACAGTTCTAAC<br>TAAAATCTATTATGACTCCCCAAGTTTTAAAATAGCTAAA<br>TTTAGTAAGGGAAAAAATAGTTTATGTTTT<br>AGAAGACTGAACTTAGCAAACTAACCTGAATTTTGTGCTT<br>TGTGAAATTTTATATCGAAATGAGCTTTCC<br>CATTTTCACCCACATGTAATTTACAAAATAGTTCATTACA<br>ATTATCTGTACATTTTGATATTGAGGAAAA<br>ACAAGGCTTAAAAAACCATTCAGTTTGCTTGGCGTAGA<br>CCTGTTTAAAAAATAATAAACCGTTCATTT<br>CTCAGGATGTGGTCATAGAATAAAGTTATGCTCAATGT<br>CTCAAA |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0164]

[0165]

본원에 사용된 용어 "Tet 억제제" 또는 "Tet[x] 억제제" (예를 들어, "Tet1 억제제," "Tet2 억제제", 또는 "Tet3 억제제")는 상응하는 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 기능 및/또는 발현을 감소시키거나 또는 제거하는 분자, 또는 분자의 군 (예를 들어, 시스템)을 지칭한다. 실시양태에서, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 억제제는 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 발현을 억제하는, 예를 들어, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 발현을 감소시키거나 또는 제거하는 분자이다. 실시양태에서, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 억제제는 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 기능을 억제하는 분자이다. Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 발현을 억제하는 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 억제제의 예는, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 유전자, 또는 그의 조절 요소 내의 핵산에 표적화되는, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은, 유전자 편집 시스템이며, 유전자 편집 시스템 결합 부위(들)에서의 또는 그 근처에서의 핵산의 변형은 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 발현을 감소시키거나 또는 제거하도록 변형된 것이다. Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 발현을 억제하는 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 억제제의 또 다른 예는 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 mRNA와 혼성화하고 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 번역의 감소 또는 제거를 유발할 수 있는 핵산 분자, 예를 들어, RNA 분자, 예를 들어, 짧은 헤어핀 RNA (shRNA) 또는 짧은 간섭 RNA (siRNA)이다. Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 억제제는 또한 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 발현을 억제하는 분자를 코딩하는 핵산 (예를 들어, 항-Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 shRNA 또는 siRNA를 코딩하는 핵산, 또는 항-Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 유전자 편집 시스템의 하나 이상의, 예를 들어, 모든 성분을 코딩하는 핵산)을 포함한다. Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 기능을 억제하는 분자의 예는 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 하나 이상의 활성을 억제하는 분자, 예를 들어, 단백질 또는 소분자이다. 한 예는 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 소분자 억제제이다. 또 다른 예는 우성 음성 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 단백질이다. 또 다른 예는 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 결합 파트너의 우성 음성 버전, 예를 들어, 연관 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)이다. 또 다른 예는 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는



Tet3을 억제하는 분자, 예를 들어, 소분자, 예를 들어, Tet2 결합 파트너, 예를 들어, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2-연관 HDAC 억제제이다. Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 억제제는 또한 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 기능의 억제제를 코딩하는 핵산을 포함한다.

[0166] 유전자 편집 또는 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 억제제와 관련하여 본원에 사용된 용어 "시스템"은, 함께 작용하여 목적하는 기능을 가져오는 분자의 군, 예를 들어, 하나 이상의 분자를 지칭한다.

[0167] 본원에 사용된 용어 "유전자 편집 시스템"은 상기 시스템에 의해 표적화된 게놈 DNA의 부위에서의 또는 그 근처에서의 하나 이상의 핵산의 변경, 예를 들어, 결실을 유도하고 이를 가져오는 시스템, 예를 들어, 하나 이상의 분자를 지칭한다. 유전자 편집 시스템은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 하기에 보다 완전히 기재된다.

[0168] Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 결합 파트너와 관련하여 본원에 사용된 용어 "결합 파트너"는 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어 Tet2 단백질과 상호작용하는, 예를 들어, 그에 결합하는 분자, 예를 들어, 단백질을 지칭한다. 이론에 얽매이지는 않지만, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2는 하나 이상의 HDAC 단백질에 결합하는 것으로 여겨진다. 이러한 HDAC 단백질은 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 결합 파트너의 예로 간주된다.

[0169] "우성 음성" 유전자 생성물 또는 단백질은 또 다른 유전자 생성물 또는 단백질의 기능을 간섭하는 것이다. 영향을 받은 다른 유전자 생성물은 우성 음성 단백질과 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 우성 음성 유전자 생성물은 말단절단물, 점 돌연변이를 갖는 전장 단백질 또는 그의 단편, 또는 다른 단백질과 전장 야생형 또는 돌연변이 단백질 또는 그의 단편의 융합물을 포함한, 많은 형태로 존재할 수 있다. 관찰된 억제 수준은 매우 낮을 수 있다. 예를 들어, 이는 효과를 보기 위해 과정에 수반되는 기능적 단백질 또는 단백질들과 비교하여 과도한 우성 음성 단백질을 필요로 할 수 있다. 정상 생물학적 검정 조건 하에서 효과를 보는 것은 어려울 수 있다. 한 실시양태에서, 우성 음성 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2는 촉매 불활성 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2이다. 또 다른 실시양태에서, 우성 음성 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 결합 파트너는 촉매 불활성 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2-결합 HDAC 억제제이다.

[0170] 설명

[0171] 본 발명은 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 억제제 및 그의 사용 방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 억제제를 포함하는 CAR-발현 T 세포, 및 CAR T 세포와 관련된 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 용도를 제공한다. 본 발명의 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 억제제는, 그의 사용 방법과 함께 하기에 보다 상세히 기재된다. CAR, CAR T 세포, 및 사용 방법은 하기에 추가로 기재된다.

[0172] Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 억제제

[0173] 본 발명은 조성물, 예를 들어, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 억제제, 및 본원에 기재된 바와 같은 이러한 조성물 및/또는 다른 수단을 사용함으로써 면역 이펙터 세포 기능, 예를 들어, CAR-발현 세포 기능을 증진시키는 방법을 제공한다. 관련 기술분야에 공지된 임의의 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 억제제는 본 발명에 따른 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 억제제로서 사용될 수 있다. Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 억제제의 예는 하기에 기재된다.

[0174] 유전자 편집 시스템

[0175] 본 발명에 따르면, 유전자 편집 시스템은 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 억제제로서 사용될 수 있다. Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 성분을 코딩하는 핵산의 용도가 또한 본 발명에 의해 고려된다.

[0176] CRISPR/Cas9 유전자 편집 시스템

[0177] 자연 발생 CRISPR/Cas 시스템은 서열분석된 유박테리움 게놈의 대략 40% 및 서열분석된 고세균의 90%에서 발견된다. 문헌 [Grissa et al. (2007) BMC Bioinformatics 8: 172]. 이러한 시스템은 외래 유전 요소 예컨대 플라스미드 및 파지에 저항성을 부여하는 원핵 면역계의 유형이고 후천성 면역의 형태를 제공한다. 문헌

[Barrangou et al. (2007) Science 315: 1709-1712; Marragini et al. (2008) Science 322: 1843-1845].

CRISPR/Cas 시스템은 진핵생물 예컨대 마우스 또는 영장류에서의 유전자 편집 (특정한 유전자를 침묵, 증진 또는 변화시키는 것)에 사용하기 위해 변형되었다. 문헌 [Wiedenheft et al. (2012) Nature 482: 331-8]. 이는 특이적으로 설계된 CRISPR 및 하나 이상의 적절한 Cas를 함유하는 플라스미드를 진핵 세포 내로 도입함으로써 달성된다.

때때로 CRISPR 유전자좌로 불리는 CRISPR 서열은 교대 반복부 및 스페이서를 포함한다. 자연 발생 CRISPR에서, 스페이서는 통상적으로 박테리아에 외래인 서열 예컨대 플라스미드 또는 파지 서열을 포함하며; 예시적인 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, CRISPR/Cas 시스템에서, 스페이서는 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 유전자 서열, 또는 그의 조절 요소의 서열로부터 유래된다.

CRISPR 유전자좌로부터의 RNA는 구성적으로 발현되고 소형 RNA로 프로세싱된다. 이들은 반복부 서열과 플랭킹된 스페이서를 포함한다. RNA는 RNA 또는 DNA 수준에서 외인성 유전 요소를 침묵시키기 위해 다른 Cas 단백질 을 안내한다. 문헌 [Horvath et al. (2010) Science 327: 167-170; Makarova et al. (2006) Biology Direct 1: 7]. 스페이서는 따라서 siRNA와 유사하게 RNA 분자에 대한 주형으로서의 역할을 한다. 문헌 [Pennisi (2013) Science 341: 833-836].

이들이 많은 상이한 유형의 박테리아에서 자연 발생하기 때문에, CRISPR의 정확한 배열 및 Cas 유전자의 구조, 기능, 및 수 및 그의 생성물은 종별로 다소 상이하다. 문헌 [Haft et al. (2005) PLoS Comput. Biol. 1: e60; Kunin et al. (2007) Genome Biol. 8: R61; Mojica et al. (2005) J. Mol. Evol. 60: 174-182; Bolotin et al. (2005) Microbiol. 151: 2551-2561; Pourcel et al. (2005) Microbiol. 151: 653-663; 및 Stern et al. (2010) Trends. Genet. 28: 335-340]. 예를 들어, Cse (Cas 하위유형, 이. 콜라이(*E. coli*)) 단백질 (예를 들어, CasA)은 CRISPR RNA 전사체를 캐스케이드가 보유하는 스페이스-반복 단위로 프로세싱하는 기능적 복합체인 캐스케이드를 형성한다. 문헌 [Brouns et al. (2008) *Science* 321: 960-964]. 다른 원핵생물에서, Cas6은 CRISPR 전사체를 프로세싱한다. 이. 콜라이에서의 CRISPR-기반 과지 불활성화는 캐스케이드 및 Cas3을 필요로 하지만, Cas1 또는 Cas2는 필요로 하지 않는다. 피로코쿠스 푸리오수스(*Pyrococcus furiosus*) 및 다른 원핵생물에서 Cmr (Cas RAMP 모듈) 단백질은 상보적 표적 RNA를 인식하고 절단하는 소형 CRISPR RNA와 기능적 복합체를 형성한다. 보다 단순한 CRISPR 시스템은 이중 나선의 각각의 가닥에 대해 1개씩, 2개의 활성 절단 부위를 갖는 뉴클레아제인 단백질 Cas9에 의존한다. Cas9 및 변형된 CRISPR 유전자와 RNA의 조합하는 것이 유전자 편집을 위한 시스템에서 사용될 수 있다. 문헌 [Pennisi (2013) *Science* 341: 833-836].

CRISPR/Cas 시스템은 따라서 하나 이상의 핵산, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 유전자, 또는 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 유전자 조절 요소를 변형, 예를 들어, 결실시키거나, 또는 기능적 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 발현을 감소시키는 조기 정지를 도입하기 위해 사용될 수 있다. CRISPR/Cas 시스템은 대안적으로 RNA 간섭처럼 사용될 수 있으며, 이는 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 유전자를 가역적인 방식으로 턴 오프한다. 포유동물 세포에서, 예를 들어 RNA는 Cas 단백질을 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 프로모터로 안내하여, RNA 폴리머라제를 입체적으로 차단할 수 있다.

진핵 세포에서 유전자 편집을 위한 CRISPR/Cas 시스템은 전형적으로 (1) 표적화 서열 (개놈 DNA 표적 서열에 혼성화 할 수 있음), 및 Cas, 예를 들어, Cas9 효소에 결합할 수 있는 서열을 포함하는 가이드 RNA 분자 (gRNA), 및 (2) Cas, 예를 들어, Cas9, 단백질을 수반한다. 표적화 서열 및 Cas, 예를 들어, Cas9 효소에 결합할 수 있는 서열은 동일한 또는 상이한 분자 상에 배치될 수 있다. 상이한 분자 상에 배치되는 경우, 각각의 분자가, 예를 들어, 혼성화를 통해 회합되게 하는 혼성화 도메인을 포함한다.

본 발명의 예시적인 gRNA 분자는 서열 (여기서 "n"은 표적화 서열 (예를 들어, 본원에, 예를 들어, 표 3에 기재된 바와 같음)의 잔기를 지칭하고, 15-25개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 20개 뉴클레오타이드로 이루어질 수 있음):

nnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG (서열식별번호: 40)

을 갖는 제1 핵산;

및 임의로 3' 말단에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개 (예를 들어, 4 또는 7개, 예를 들어, 7개)의 추가의 U 뉴클레오타이드를 갖는, 서열:

AACUUACCAAGGAACAGCAUAGCAAGUUAUUUUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC (서열식별번호: 41)을



gRNA 분자를 코딩하는 핵산이며, 여기서 핵산은, 예를 들어, U6- 또는 H1- 프로모터의 제어 하에, 하기 표 2로부터의 표적 서열의 서열을 포함한다:

표 2

| gRNA ID   | 유전자<br>기호 | 염색체  | 위치        | 가닥 | Tet2 유전자 서열 내의 표적<br>서열                 |
|-----------|-----------|------|-----------|----|-----------------------------------------|
| sgTET2_1  | TET2      | chr4 | 106156327 | -  | GGAACCTGTGGAAGAGGAGG<br>(SEQ ID NO: 46) |
| sgTET2_2  | TET2      | chr4 | 106156339 | -  | GAAGGAAGCTGAGGAACCTG<br>(SEQ ID NO: 47) |
| sgTET2_3  | TET2      | chr4 | 106156897 | +  | ATGACCTCCAAACAATACAC<br>(SEQ ID NO: 48) |
| sgTET2_4  | TET2      | chr4 | 106157189 | -  | CAAGTGCTGTTTCAACACTG<br>(SEQ ID NO: 49) |
| sgTET2_5  | TET2      | chr4 | 106157296 | -  | GGGAGATGTGAACTCTGGGA<br>(SEQ ID NO: 50) |
| sgTET2_6  | TET2      | chr4 | 106155148 | -  | GGAGGTGATGGTATCAGGAA<br>(SEQ ID NO: 51) |
| sgTET2_7  | TET2      | chr4 | 106155166 | -  | GGTTCTGTCTGGCAAATGGG<br>(SEQ ID NO: 52) |
| sgTET2_8  | TET2      | chr4 | 106155217 | -  | GGATGAGCTCTCTCAGGCAG<br>(SEQ ID NO: 53) |
| sgTET2_9  | TET2      | chr4 | 106155403 | -  | TGAAGGAGCCCAGAGAGAGA<br>(SEQ ID NO: 65) |
| sgTET2_10 | TET2      | chr4 | 106155478 | +  | GTAAGCCAAGAAAGAAATCC<br>(SEQ ID NO: 66) |

Tet, 예를 들어, Tet2를 억제하는 데 본 발명의 다양한 실시양태에 유용한 gRNA 표적화 서열의 예는 하기 표 3에 제공된다. 실시양태에서 본 발명의 CRISPR/Cas 시스템은 표 3에 열거되는 서열을 포함하는 표적화 서열을 포함하는 gRNA 분자를 포함한다. 실시양태에서, 본 발명의 CRISPR/Cas 시스템은 표 3에 열거되는 서열인 표적화 서열을 포함하는 gRNA 분자를 포함한다.

[0199] 표 3

| ID         | 표적   | 표적<br>영역 | 가닥 | 게놈 표적<br>서열의 위치<br>(hg38)    | gRNA 표적화 서열           | SEQ<br>ID<br>NO: |
|------------|------|----------|----|------------------------------|-----------------------|------------------|
| 54790_1_1  | TET2 | 엑손       | +  | chr4:105145928<br>-105145948 | UGUCGGGUCUUUAAAAAUAC  | 73               |
| 54790_1_3  | TET2 | 엑손       | +  | chr4:105145945<br>-105145965 | UACAGGCCCCUAAAGCACUA  | 74               |
| 54790_1_4  | TET2 | 엑손       | +  | chr4:105145946<br>-105145966 | ACAGGCCCCUAAAGCACUAA  | 75               |
| 54790_1_5  | TET2 | 엑손       | +  | chr4:105145957<br>-105145977 | AAGCACUAAAGGCAUGCCCU  | 76               |
| 54790_1_8  | TET2 | 엑손       | +  | chr4:105145966<br>-105145986 | GGGCAUGCCCU CGGUGAAAC | 77               |
| 54790_1_10 | TET2 | 엑손       | +  | chr4:105145967<br>-105145987 | GGCAUGCCCU CGGUGAAACA | 78               |
| 54790_1_12 | TET2 | 엑손       | +  | chr4:105145968<br>-105145988 | GCAUGCCCU CGGUGAAACAG | 79               |
| 54790_1_20 | TET2 | 엑손       | +  | chr4:105146006<br>-105146026 | UGAGAUUAAAGCGACAGAAA  | 80               |
| 54790_1_23 | TET2 | 엑손       | +  | chr4:105146007<br>-105146027 | GAGAUUAAAGCGACAGAAA   | 81               |
| 54790_1_25 | TET2 | 엑손       | +  | chr4:105146012<br>-105146032 | UAAAGCGACAGAAAAGGGAA  | 82               |
| 54790_1_30 | TET2 | 엑손       | +  | chr4:105146021<br>-105146041 | AGAAAAGGGAAAGGAGAGCG  | 83               |
| 54790_1_31 | TET2 | 엑손       | +  | chr4:105146022<br>-105146042 | GAAAAGGGAAAGGAGAGCGC  | 84               |
| 54790_1_33 | TET2 | 엑손       | +  | chr4:105146028<br>-105146048 | GGAAAGGAGAGCGCGGGCAA  | 85               |
| 54790_1_35 | TET2 | 엑손       | +  | chr4:105146029<br>-105146049 | GAAAGGAGAGCGCGGGCAAC  | 86               |
| 54790_1_38 | TET2 | 엑손       | +  | chr4:105146038<br>-105146058 | GCGCGGGCAACGGGAUCUAA  | 87               |
| 54790_1_39 | TET2 | 엑손       | +  | chr4:105146039<br>-105146059 | CGCGGGCAACGGGAUCUAAA  | 88               |
| 54790_1_43 | TET2 | 엑손       | +  | chr4:105146053<br>-105146073 | UCUAAAGGGAGAUAGAGACG  | 89               |
| 54790_1_44 | TET2 | 엑손       | +  | chr4:105146054<br>-105146074 | CUAAAGGGAGAUAGAGACGC  | 90               |
| 54790_1_47 | TET2 | 엑손       | +  | chr4:105146063<br>-105146083 | GAUAGAGACGCGGGCCUCUG  | 91               |
| 54790_1_48 | TET2 | 엑손       | +  | chr4:105146064<br>-105146084 | AUAGAGACGCGGGCCUCUGA  | 92               |
| 54790_1_49 | TET2 | 엑손       | +  | chr4:105146069<br>-105146089 | GACGCGGGCCUCUGAGGGUA  | 93               |

[0200]

|            |      |    |   |                              |                       |     |
|------------|------|----|---|------------------------------|-----------------------|-----|
| 54790_1_51 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146072<br>-105146092 | GCGGGCCUCUGAGGGUAAGG  | 94  |
| 54790_1_52 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146073<br>-105146093 | GCGGGCCUCUGAGGGUAAGGU | 95  |
| 54790_1_54 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146082<br>-105146102 | GAGGGUAAGUGGGCGCAAG   | 96  |
| 54790_1_61 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105145954<br>-105145974 | GCAUGCCCUUAGUGCUUUAG  | 97  |
| 54790_1_62 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105145955<br>-105145975 | GGCAUGCCCUUAGUGCUUUA  | 98  |
| 54790_1_64 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105145956<br>-105145976 | GGGCAUGCCCUUAGUGCUUU  | 99  |
| 54790_1_68 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105145976<br>-105145996 | GCGCUGCCCUUUGUUCACCGA | 100 |
| 54790_1_69 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105145977<br>-105145997 | AGCGCUGCCCUUUGUUCACCG | 101 |
| 54790_1_87 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146080<br>-105146100 | UGCGCCACCUUACCCUCAG   | 102 |
| 54790_2_1  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146669<br>-105146689 | AGAGCCGGCGGUAGCGGCAG  | 103 |
| 54790_2_2  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146675<br>-105146695 | GGCGGUAGCGGCAGUGGCAG  | 104 |
| 54790_2_6  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146686<br>-105146706 | CAGUGGCAGCGGCGAGAGCU  | 105 |
| 54790_2_7  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146687<br>-105146707 | AGUGGCAGCGGCGAGAGCUU  | 106 |
| 54790_2_8  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146690<br>-105146710 | GGCAGCGGCGAGAGCUUGGG  | 107 |
| 54790_2_12 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146725<br>-105146745 | CCUCGCGAGCGCCGCGCGCC  | 108 |
| 54790_2_13 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146726<br>-105146746 | CUCGCGAGCGCCGCGCGCCC  | 109 |
| 54790_2_14 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146761<br>-105146781 | GCAAGUCACGUCCGCCCCCU  | 110 |
| 54790_2_15 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146766<br>-105146786 | UCACGUCCGCCCCUCGGCG   | 111 |
| 54790_2_17 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146783<br>-105146803 | GCGCGGCCGCCCCGAGACGC  | 112 |
| 54790_2_24 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146836<br>-105146856 | CUGCCUUAUGAAUAUUGAUG  | 113 |
| 54790_2_25 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146839<br>-105146859 | CCUUAUGAAUAUUGAUGCGG  | 114 |
| 54790_2_27 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146844<br>-105146864 | UGAAUAUUGAUGCGGAGGCU  | 115 |
| 54790_2_34 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146868<br>-105146888 | UGC UUUCGUAGAGAAGCAGA | 116 |

[0201]



|            |      |    |   |                              |                      |     |
|------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|-----|
| 54790_2_37 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146879<br>-105146899 | AGAAGCAGAAGGAAGCAAGA | 117 |
| 54790_2_39 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146891<br>-105146911 | AAGCAAGAUGGCUGCCCUUU | 118 |
| 54790_2_44 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146905<br>-105146925 | CCCUUUAGGAUUUGUUAGAA | 119 |
| 54790_2_51 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146926<br>-105146946 | GGAGACCCGACUGCAACUGC | 120 |
| 54790_2_52 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146938<br>-105146958 | GCAACUGCUGGAUUGCUGCA | 121 |
| 54790_2_56 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146944<br>-105146964 | GCUGGAUUGCUGCAAGGCUG | 122 |
| 54790_2_57 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146945<br>-105146965 | CUGGAUUGCUGCAAGGCUGA | 123 |
| 54790_2_62 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105146957<br>-105146977 | AAGGCUGAGGGACGAGAACG | 124 |
| 54790_2_64 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146676<br>-105146696 | GCUGCCACUGCCGCUACCGC | 125 |
| 54790_2_65 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146716<br>-105146736 | CGCUCGCGAGGAGGCGGCGG | 126 |
| 54790_2_66 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146719<br>-105146739 | CGGCGCUCGCGAGGAGGCGG | 127 |
| 54790_2_67 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146722<br>-105146742 | GCGCGGCGCUCGCGAGGAGG | 128 |
| 54790_2_68 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146725<br>-105146745 | GGCGCGCGGCGCUCGCGAGG | 129 |
| 54790_2_69 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146728<br>-105146748 | CCGGGCGCGCGGCGCUCGCG | 130 |
| 54790_2_74 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146739<br>-105146759 | GCGAGCGGGACCCGGGCGCG | 131 |
| 54790_2_75 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146746<br>-105146766 | CUUGCAUGCGAGCGGGACCC | 132 |
| 54790_2_76 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146747<br>-105146767 | ACUUGCAUGCGAGCGGGACC | 133 |
| 54790_2_78 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146753<br>-105146773 | GACGUGACUUGCAUGCGAGC | 134 |
| 54790_2_79 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146754<br>-105146774 | GGACGUGACUUGCAUGCGAG | 135 |
| 54790_2_83 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146775<br>-105146795 | GGGCGGCCGCGCCGAGGGGG | 136 |
| 54790_2_85 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146778<br>-105146798 | UCGGGGCGGCCGCGCCGAGG | 137 |
| 54790_2_86 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146779<br>-105146799 | CUCGGGGCGGCCGCGCCGAG | 138 |
| 54790_2_88 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146780<br>-105146800 | UCUCGGGGCGGCCGCGCCGA | 139 |

[0202]

|             |      |    |   |                              |                      |     |
|-------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|-----|
| 54790_2_89  | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146781<br>-105146801 | GUCUCGGGGCGGCCGCGCCG | 140 |
| 54790_2_93  | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146792<br>-105146812 | GCGGGGCCGCGUCUCGGGG  | 141 |
| 54790_2_94  | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146795<br>-105146815 | UCAGCGGGGCCGCGUCUCG  | 142 |
| 54790_2_95  | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146796<br>-105146816 | CUCAGCGGGGCCGCGUCUC  | 143 |
| 54790_2_97  | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146797<br>-105146817 | ACUCAGCGGGGCCGCGUCU  | 144 |
| 54790_2_100 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146805<br>-105146825 | UUCUCAUCACUCAGCGGGG  | 145 |
| 54790_2_101 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146809<br>-105146829 | UCUGUUCUAUCACUCAGCG  | 146 |
| 54790_2_103 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146810<br>-105146830 | GUCUGUUCUAUCACUCAGC  | 147 |
| 54790_2_106 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146811<br>-105146831 | CGUCUGUUCUAUCACUCAG  | 148 |
| 54790_2_109 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146842<br>-105146862 | CCUCCGCAUCAAUAUUAUA  | 149 |
| 54790_2_117 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146908<br>-105146928 | CCUUUCUAACAAAUCCUAAA | 150 |
| 54790_2_118 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146909<br>-105146929 | UCCUUUCUAACAAAUCCUAA | 151 |
| 54790_2_122 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146934<br>-105146954 | GCAAUCCAGCAGUUGCAGUC | 152 |
| 54790_2_123 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105146935<br>-105146955 | AGCAAUCCAGCAGUUGCAGU | 153 |
| 54790_3_1   | TET2 | 엑손 | + | chr4:105190341<br>-105190361 | AAACUCUGUCUUCUCUAGGC | 154 |
| 54790_3_13  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105190411<br>-105190431 | UCCUGUUGAGUUACAACGCU | 155 |
| 54790_3_16  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105190418<br>-105190438 | GAGUUACAACGCUUGGAAGC | 156 |
| 54790_3_19  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105190424<br>-105190444 | CAACGCUUGGAAGCAGGAGA | 157 |
| 54790_3_21  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105190425<br>-105190445 | AACGCUUGGAAGCAGGAGAU | 158 |
| 54790_3_24  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105190444<br>-105190464 | UGGGCUCAGCAGCAGCCAAU | 159 |
| 54790_3_26  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105190456<br>-105190476 | CAGCCAAUAGGACAUGAUCC | 160 |
| 54790_3_30  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105190469<br>-105190489 | AUGAUCCAGGAAGAGCAGUA | 161 |
| 54790_3_32  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105190470<br>-105190490 | UGAUCCAGGAAGAGCAGUAA | 162 |

[0203]

|            |      |    |   |                              |                       |     |
|------------|------|----|---|------------------------------|-----------------------|-----|
| 54790_3_34 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105190483<br>-105190503 | GCAGUAAGGGACUGAGCUGC  | 163 |
| 54790_3_37 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105190494<br>-105190514 | CUGAGCUGCUGGUAAGACAG  | 164 |
| 54790_3_46 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105190385<br>-105190405 | GCAAGUAAACAAUCUUGAGA  | 165 |
| 54790_3_47 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105190386<br>-105190406 | GGCAAGUAAACAAUCUUGAG  | 166 |
| 54790_3_52 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105190407<br>-105190427 | UUGUAAACUACAGGAGCAA   | 167 |
| 54790_3_55 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105190415<br>-105190435 | UCCAAGCGUUGUAAACUCAAC | 168 |
| 54790_3_60 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105190462<br>-105190482 | CUUCCUGGAUCAUGUCCUUAU | 169 |
| 54790_3_62 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105190477<br>-105190497 | CAGUCCCUUACUGCUCUUCC  | 170 |
| 54790_4_7  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105233887<br>-105233907 | GCUCUUUAGAAUUAACUAG   | 171 |
| 54790_4_8  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105233888<br>-105233908 | CUCUUUAGAAUUAACUAGA   | 172 |
| 54790_4_12 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105233899<br>-105233919 | UCAAACUAGAGGGCAGCCUUG | 173 |
| 54790_4_14 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105233903<br>-105233923 | CUAGAGGGCAGCCUUGUGGA  | 174 |
| 54790_4_19 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105233923<br>-105233943 | UGGCCCCGAAGCAAGCCUGA  | 175 |
| 54790_4_21 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105233929<br>-105233949 | CGAAGCAAGCCUGAUGGAAC  | 176 |
| 54790_4_25 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105233950<br>-105233970 | GGAUAGAACCAACCAUGUUG  | 177 |
| 54790_4_26 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105233951<br>-105233971 | GAUAGAACCAACCAUGUUGA  | 178 |
| 54790_4_30 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234010<br>-105234030 | CAUUUGCCAGACAGAACCUC  | 179 |
| 54790_4_37 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234029<br>-105234049 | CUGGCUACAAAGCUCCAGAA  | 180 |
| 54790_4_44 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234068<br>-105234088 | AGAGCUCAUCCAGAAGUAAA  | 181 |
| 54790_4_45 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234081<br>-105234101 | AAGUAAAUGGAGACACCAAG  | 182 |
| 54790_4_47 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234104<br>-105234124 | CACUCUUUCAAAGUUUAUA   | 183 |
| 54790_4_54 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234121<br>-105234141 | UUAUGGAAUACCCUGUAUGA  | 184 |
| 54790_4_57 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234122<br>-105234142 | UAUGGAAUACCCUGUAUGAA  | 185 |

[0204]

|             |      |    |   |                              |                       |     |
|-------------|------|----|---|------------------------------|-----------------------|-----|
| 54790_4_66  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234170<br>-105234190 | GACUUUACACAAGAAAGUAG  | 186 |
| 54790_4_67  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234171<br>-105234191 | ACUUUACACAAGAAAGUAGA  | 187 |
| 54790_4_72  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234194<br>-105234214 | UAUCCAAGUGUUUGCAAAA   | 188 |
| 54790_4_74  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234197<br>-105234217 | UCCAAGUGUUUGCAAAAUGG  | 189 |
| 54790_4_81  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234233<br>-105234253 | GUUAGUGAACCUUCUCUCUC  | 190 |
| 54790_4_82  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234234<br>-105234254 | UUAGUGAACCUUCUCUCUCU  | 191 |
| 54790_4_89  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234271<br>-105234291 | GAAAUUGAAACAAGACCAAA  | 192 |
| 54790_4_93  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234278<br>-105234298 | AAACAAGACCAAAAGGCUAA  | 193 |
| 54790_4_97  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234296<br>-105234316 | AAUGGAGAAAGACGUAACUU  | 194 |
| 54790_4_99  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234297<br>-105234317 | AUGGAGAAAGACGUAACUUC  | 195 |
| 54790_4_100 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234298<br>-105234318 | UGGAGAAAGACGUAACUUCG  | 196 |
| 54790_4_106 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234320<br>-105234340 | GUAAGCCAAGAAAGAAAUCC  | 197 |
| 54790_4_123 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234437<br>-105234457 | UUUUCAACACAUAAACUGCAG | 198 |
| 54790_4_124 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234438<br>-105234458 | UUUCAACACAUAAACUGCAGU | 199 |
| 54790_4_134 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234475<br>-105234495 | GCUUCAGAUUCUGAAUGAGC  | 200 |
| 54790_4_138 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234478<br>-105234498 | UCAGAUUCUGAAUGAGCAGG  | 201 |
| 54790_4_140 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234479<br>-105234499 | CAGAUUCUGAAUGAGCAGGA  | 202 |
| 54790_4_141 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234480<br>-105234500 | AGAUCUGAAUGAGCAGGAG   | 203 |
| 54790_4_147 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234529<br>-105234549 | CAUUGUAUUACUAAAAACA   | 204 |
| 54790_4_151 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234548<br>-105234568 | AAGGCAGUGCUGAAUGCCUAA | 205 |
| 54790_4_153 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234574<br>-105234594 | UACAGUUUCUGCCUCUCCG   | 206 |
| 54790_4_157 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234587<br>-105234607 | UCUCCGUGGAACACACACA   | 207 |
| 54790_4_161 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234598<br>-105234618 | ACACACACAUGGUGAACUCC  | 208 |

[0205]

|             |      |    |   |                              |                       |     |
|-------------|------|----|---|------------------------------|-----------------------|-----|
| 54790_4_163 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234643<br>-105234663 | UCCAGAUUGUGUUUCCAUG   | 209 |
| 54790_4_171 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234685<br>-105234705 | CAUAAAUGCCAUUAACAGUC  | 210 |
| 54790_4_177 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234734<br>-105234754 | ACUCACCCAUCGCAUACCUC  | 211 |
| 54790_4_178 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234735<br>-105234755 | CUCACCCAUCGCAUACCUC   | 212 |
| 54790_4_181 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234793<br>-105234813 | GCCUCCAAAGCCAGCUGCAG  | 213 |
| 54790_4_184 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234802<br>-105234822 | GCCAGCUGCAGUGGUGAGUG  | 214 |
| 54790_4_200 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234943<br>-105234963 | UCCUGCAGAAAAUAACAUC   | 215 |
| 54790_4_201 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234944<br>-105234964 | CCUGCAGAAAAUAACAUC    | 216 |
| 54790_4_203 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234965<br>-105234985 | GGAACCACAAAGCUAGCGUC  | 217 |
| 54790_4_207 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105234983<br>-105235003 | UCUGGUGAAGAAUUCUGUUC  | 218 |
| 54790_4_211 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235010<br>-105235030 | AGCAGCAAUUUGCAAGCUCC  | 219 |
| 54790_4_212 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235013<br>-105235033 | AGCAAUUUGCAAGCUCCUGG  | 220 |
| 54790_4_216 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235026<br>-105235046 | CUCCUGGUGGCAGCUCUGAA  | 221 |
| 54790_4_219 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235052<br>-105235072 | UUAAAACAAAAUGAAUGAA   | 222 |
| 54790_4_225 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235087<br>-105235107 | GCAAAGCUCAGUGUUCACUA  | 223 |
| 54790_4_235 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235162<br>-105235182 | UCCCCUCCUCCUCUCCAC    | 224 |
| 54790_4_240 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235184<br>-105235204 | GUUCCUCAGCUCCUUCAGA   | 225 |
| 54790_4_245 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235202<br>-105235222 | GAAGGAAAAAGCACUCUGAA  | 226 |
| 54790_4_247 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235205<br>-105235225 | GGAAAAAGCACUCUGAAUGG  | 227 |
| 54790_4_256 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235260<br>-105235280 | AAAGUACACAACACUUUUA   | 228 |
| 54790_4_258 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235261<br>-105235281 | AAGUACACAACACUUUUA    | 229 |
| 54790_4_262 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235276<br>-105235296 | UUUAAGGGAAGUGAAAAUAG  | 230 |
| 54790_4_263 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235277<br>-105235297 | UUUAAGGGAAGUGAAAAUAGA | 231 |

[0206]

|             |      |    |   |                              |                      |     |
|-------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|-----|
| 54790_4_268 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235288<br>-105235308 | GAAAAUAGAGGGUAAACCUG | 232 |
| 54790_4_272 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235356<br>-105235376 | CUUCUCCGAUGCUUUCUGAA | 233 |
| 54790_4_280 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235380<br>-105235400 | CUCAGAAUAAUUGUGUGAAC | 234 |
| 54790_4_284 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235400<br>-105235420 | AGGAAUGACAUACAGACUGC | 235 |
| 54790_4_286 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235401<br>-105235421 | GGAAUGACAUACAGACUGCA | 236 |
| 54790_4_294 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235478<br>-105235498 | AAGCAUAACCCACCAAUUUU | 237 |
| 54790_4_297 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235487<br>-105235507 | CCACCAAUUUUUGGUAGCAG | 238 |
| 54790_4_302 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235498<br>-105235518 | UGGUAGCAGUGGAGAGCUAC | 239 |
| 54790_4_313 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235546<br>-105235566 | CAAAGAGCAAGAGAUUCUGA | 240 |
| 54790_4_314 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235547<br>-105235567 | AAAGAGCAAGAGAUUCUGAA | 241 |
| 54790_4_317 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235558<br>-105235578 | GAUUCUGAAGGGUCGAGACA | 242 |
| 54790_4_324 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235607<br>-105235627 | ACACAGCACUAUCUGAAACC | 243 |
| 54790_4_326 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235611<br>-105235631 | AGCACUAUCUGAAACCAGGA | 244 |
| 54790_4_329 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235624<br>-105235644 | ACCAGGAUGGAUUGAAUUGA | 245 |
| 54790_4_333 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235645<br>-105235665 | GGCCCCUCGUUUUCACCAAG | 246 |
| 54790_4_339 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235669<br>-105235689 | AUCCCAUCUAAAACGUAAUG | 247 |
| 54790_4_343 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235739<br>-105235759 | AUGACCUCCAAACAAUACAC | 248 |
| 54790_4_347 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235757<br>-105235777 | ACUGGAAAUUCCAACAUGCC | 249 |
| 54790_4_349 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235758<br>-105235778 | CUGGAAAUUCCAACAUGCCU | 250 |
| 54790_4_351 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235759<br>-105235779 | UGGAAAUUCCAACAUGCCUG | 251 |
| 54790_4_352 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235760<br>-105235780 | GGAAAUUCCAACAUGCCUGG | 252 |
| 54790_4_353 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235761<br>-105235781 | GAAAUUCCAACAUGCCUGGG | 253 |
| 54790_4_355 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235770<br>-105235790 | ACAUGCCUGGGGGGCUCCCA | 254 |

[0207]



|             |      |    |   |                              |                      |     |
|-------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|-----|
| 54790_4_360 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235801<br>-105235821 | CACCCAGAAAACAACACAGC | 255 |
| 54790_4_365 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235841<br>-105235861 | UACCAAGUUGAAAUGAAUCA | 256 |
| 54790_4_366 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235842<br>-105235862 | ACCAAGUUGAAAUGAAUCAA | 257 |
| 54790_4_368 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235853<br>-105235873 | AUGAAUCAAGGGCAGUCCCA | 258 |
| 54790_4_370 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235861<br>-105235881 | AGGGCAGUCCCAAGGUACAG | 259 |
| 54790_4_371 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235897<br>-105235917 | GUUCCAAAAACCCUCACACC | 260 |
| 54790_4_376 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105235952<br>-105235972 | GCUCAUGUGCAGUCACUGUG | 261 |
| 54790_4_388 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236038<br>-105236058 | GAAACAGCACUUGAAUCAAC | 262 |
| 54790_4_399 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236098<br>-105236118 | GCAACAUAGCCUCAUAAAC  | 263 |
| 54790_4_407 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236182<br>-105236202 | AUUACAAAUAAGAAUAAAG  | 264 |
| 54790_4_416 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236237<br>-105236257 | AACAAUGAUCAGCAAAGAGA | 265 |
| 54790_4_417 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236249<br>-105236269 | CAAAGAGAAGGAUCAUUCUU | 266 |
| 54790_4_419 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236263<br>-105236283 | AUUCUUUGGCCAGACUAAAG | 267 |
| 54790_4_426 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236279<br>-105236299 | AAAGUGGAAGAAUGUUUUCA | 268 |
| 54790_4_435 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236332<br>-105236352 | CGAGACUCAUAAUGUCCAAA | 269 |
| 54790_4_438 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236333<br>-105236353 | GAGACUCAUAAUGUCCAAAU | 270 |
| 54790_4_440 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236338<br>-105236358 | UCAUAAUGUCCAAUUGGGAC | 271 |
| 54790_4_444 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236341<br>-105236361 | UAAUGUCCAAUUGGGACUGG | 272 |
| 54790_4_452 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236413<br>-105236433 | AUCAAGUGCAUGCAAAAUAC | 273 |
| 54790_4_466 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236486<br>-105236506 | ACACAUCCUGAACUUUUUGC | 274 |
| 54790_4_475 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236562<br>-105236582 | CAAAGCAAGAUCUUCUUCAC | 275 |
| 54790_4_479 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236578<br>-105236598 | UCACAGGUGCUUCAAGAAC  | 276 |
| 54790_4_486 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236611<br>-105236631 | ACAACAAGCUUCAGUUCUAC | 277 |

[0208]

|             |      |    |   |                              |                       |     |
|-------------|------|----|---|------------------------------|-----------------------|-----|
| 54790_4_488 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236612<br>-105236632 | CAACAAGCUUCAGUUCUACA  | 278 |
| 54790_4_493 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236642<br>-105236662 | AAUAGAAACCAAGAU AUGUC | 279 |
| 54790_4_494 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236673<br>-105236693 | CUGCGCAACUUGCUCAGCAA  | 280 |
| 54790_4_498 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236719<br>-105236739 | UGUUUUUCCUGUGCCUGACC  | 281 |
| 54790_4_501 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236720<br>-105236740 | GUUUUUUCCUGUGCCUGACCA | 282 |
| 54790_4_503 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236723<br>-105236743 | UUUCCUGUGCCUGACCAGGG  | 283 |
| 54790_4_511 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236752<br>-105236772 | CACUCAGACCCCUCCCCAGA  | 284 |
| 54790_4_512 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236778<br>-105236798 | CUCAAAAAGCAUGCUGCUCUA | 285 |
| 54790_4_513 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236781<br>-105236801 | AAAAGCAUGCUGCUCUAAGG  | 286 |
| 54790_4_518 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236856<br>-105236876 | CUUGCCAUAGUCAGAUGCAC  | 287 |
| 54790_4_520 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236866<br>-105236886 | UCAGAUGCACAGGCCAAUUA  | 288 |
| 54790_4_522 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236869<br>-105236889 | GAUGCACAGGCCAAUUAAGG  | 289 |
| 54790_4_525 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236876<br>-105236896 | AGGCCAAUUAAGGUGGAACC  | 290 |
| 54790_4_531 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236928<br>-105236948 | CACCACCAGAAAACAAAACA  | 291 |
| 54790_4_532 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105236935<br>-105236955 | AGAAAACAAAACAUGGAAAA  | 292 |
| 54790_4_540 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237004<br>-105237024 | AAAGAGCAUCAUUGAGACCA  | 293 |
| 54790_4_545 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237052<br>-105237072 | CAAGUCGUUAUUUGACCAUA  | 294 |
| 54790_4_553 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237098<br>-105237118 | CAAGUAAAAGUUGAAAUGUC  | 295 |
| 54790_4_554 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237099<br>-105237119 | AAGUAAAAGUUGAAAUGUCA  | 296 |
| 54790_4_578 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237280<br>-105237300 | UACUCCUAUAAAAAUUUUAU  | 297 |
| 54790_4_582 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237329<br>-105237349 | UUCCCAUCUUGCAGAUGUGU  | 298 |
| 54790_4_589 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237359<br>-105237379 | CAGAAAUGUACUGAGACACA  | 299 |
| 54790_4_596 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237397<br>-105237417 | AGCAAAUUUAUCUUCAGAU   | 300 |

[0209]

|             |      |    |   |                              |                       |     |
|-------------|------|----|---|------------------------------|-----------------------|-----|
| 54790_4_597 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237398<br>-105237418 | GCAAAUUUAUCUUCAGAUAU  | 301 |
| 54790_4_606 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237430<br>-105237450 | CUUUUUUUAAAUCUUGAGUC  | 302 |
| 54790_4_614 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237446<br>-105237466 | AGUCUGGCAGCAAUUUGUAA  | 303 |
| 54790_4_657 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237650<br>-105237670 | GCUCUUUGUAUAUUAUCUCC  | 304 |
| 54790_4_662 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237663<br>-105237683 | UAUCUCCUGGAGAGACAGCU  | 305 |
| 54790_4_668 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237708<br>-105237728 | AAUGAGAAAAUAACGACCAU  | 306 |
| 54790_4_670 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237748<br>-105237768 | UUUAAAUAUUUUUAAUUCA   | 307 |
| 54790_4_679 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237778<br>-105237798 | UAUUAGUUUCACAAGAUUUC  | 308 |
| 54790_4_682 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237786<br>-105237806 | UCACAAGAUUUCUGGCUAAU  | 309 |
| 54790_4_686 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237787<br>-105237807 | CACAAGAUUUCUGGCUAAUA  | 310 |
| 54790_4_693 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237817<br>-105237837 | UAUCUUCAGUCUUCAUGAGU  | 311 |
| 54790_4_695 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237818<br>-105237838 | AUCUUCAGUCUUCAUGAGUU  | 312 |
| 54790_4_697 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237819<br>-105237839 | UCUUCAGUCUUCAUGAGUUG  | 313 |
| 54790_4_700 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237820<br>-105237840 | CUUCAGUCUUCAUGAGUUGG  | 314 |
| 54790_4_709 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105237882<br>-105237902 | CUUUUCUCCAUUUUAUACAUU | 315 |
| 54790_4_741 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240332<br>-105240352 | AAAGCUUUUUGUUAAAAUUC  | 316 |
| 54790_4_746 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240344<br>-105240364 | UAAAAUUCAGGAUAUGUAAU  | 317 |
| 54790_4_750 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240352<br>-105240372 | AGGAUAUGUAAUAGGUCUGU  | 318 |
| 54790_4_754 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240377<br>-105240397 | UAGUGAAAUUUUUUGCUGA   | 319 |
| 54790_4_760 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240395<br>-105240415 | GAUGGAUGUAGAUUAUACG   | 320 |
| 54790_4_770 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240478<br>-105240498 | AGACAAUGUUAAAUUAGUG   | 321 |
| 54790_4_780 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240541<br>-105240561 | GAUACCCACACUGUGUAGA   | 322 |
| 54790_4_783 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240545<br>-105240565 | CCCCACACUGUGUAGAAGGA  | 323 |

[0210]

|             |      |    |   |                              |                      |     |
|-------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|-----|
| 54790_4_785 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240548<br>-105240568 | CACACUGUGUAGAAGGAUGG | 324 |
| 54790_4_787 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240549<br>-105240569 | ACACUGUGUAGAAGGAUGGA | 325 |
| 54790_4_790 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240552<br>-105240572 | CUGUGUAGAAGGAUGGAGGG | 326 |
| 54790_4_791 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240579<br>-105240599 | CUACUGUCCUCUUUGCGUG  | 327 |
| 54790_4_795 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240599<br>-105240619 | UGGUUAUUAAGUUGCCUCAC | 328 |
| 54790_4_796 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240600<br>-105240620 | GGUUAUUAAGUUGCCUCACU | 329 |
| 54790_4_800 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240634<br>-105240654 | CACAUCUCAUAGAUAUAU   | 330 |
| 54790_4_807 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240703<br>-105240723 | UCCACUUUUCCAUCUUUGU  | 331 |
| 54790_4_818 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240740<br>-105240760 | UUCUUUUUGCCUGACUCUCC | 332 |
| 54790_4_829 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240784<br>-105240804 | UUCUAAAGUACAUACUAAUA | 333 |
| 54790_4_830 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240785<br>-105240805 | UCUAAAGUACAUACUAAUAU | 334 |
| 54790_4_833 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240790<br>-105240810 | AGUACAUACUAAUAUGGGUC | 335 |
| 54790_4_841 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240833<br>-105240853 | AAACAGCAAUAAAUGUUAU  | 336 |
| 54790_4_842 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240834<br>-105240854 | AACAGCAAUAAAUGUUAUA  | 337 |
| 54790_4_845 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240841<br>-105240861 | AUUAAAUGUUAUAGGGAAGU | 338 |
| 54790_4_851 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240851<br>-105240871 | AUAGGGAAGUAGGAAGAAAA | 339 |
| 54790_4_853 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240852<br>-105240872 | UAGGGAAGUAGGAAGAAAAA | 340 |
| 54790_4_855 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240853<br>-105240873 | AGGGAAGUAGGAAGAAAAAG | 341 |
| 54790_4_858 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240885<br>-105240905 | CAAUAAACCAAGCAAUAUUC | 342 |
| 54790_4_861 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240886<br>-105240906 | AAUAAACCAAGCAAUAUUCU | 343 |
| 54790_4_862 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240887<br>-105240907 | AUAAACCAAGCAAUAUUCUG | 344 |
| 54790_4_863 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240888<br>-105240908 | UAAACCAAGCAAUAUUCUGG | 345 |
| 54790_4_865 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240891<br>-105240911 | ACCAAGCAAUAUUCUGGGGG | 346 |

[0211]

|              |      |    |   |                          |                      |     |
|--------------|------|----|---|--------------------------|----------------------|-----|
| 54790_4_867  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240892-105240912 | CCAAGCAAUAUUCUGGGGGU | 347 |
| 54790_4_870  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240902-105240922 | UUCUGGGGGUGGGAUAGAGC | 348 |
| 54790_4_880  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240940-105240960 | UCUUUUAAAAUCCAAGUAAU | 349 |
| 54790_4_881  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240944-105240964 | UUAAAAUCCAAGUAAUAGGU | 350 |
| 54790_4_891  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105240991-105241011 | UUUUUCCAGCUCAAAAAAU  | 351 |
| 54790_4_905  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241063-105241083 | UUUGUUUAGUUUCAUUUAUU | 352 |
| 54790_4_929  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241146-105241166 | UGUACAUUAUCUAAUUAUG  | 353 |
| 54790_4_945  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241237-105241257 | UAGAGCCCUAAUGUGUAGU  | 354 |
| 54790_4_949  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241238-105241258 | AGAGCCCUAAUGUGUAGUU  | 355 |
| 54790_4_951  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241239-105241259 | GAGCCCUAAUGUGUAGUUG  | 356 |
| 54790_4_953  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241240-105241260 | AGCCCUAAUGUGUAGUUGG  | 357 |
| 54790_4_956  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241253-105241273 | UAGUUGGGGUUAAGCUUUG  | 358 |
| 54790_4_962  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241283-105241303 | CUUUUAUUUAGUAUAAUUG  | 359 |
| 54790_4_973  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241340-105241360 | CAAAUUAUUGAAAAGAUGA  | 360 |
| 54790_4_977  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241361-105241381 | GGUCCUUUUUAUACCCAUCU | 361 |
| 54790_4_979  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241367-105241387 | UUUUUAUACCAUCUAGGAGC | 362 |
| 54790_4_984  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241378-105241398 | UCUAGGAGCAGGUCCUAAUG | 363 |
| 54790_4_990  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241399-105241419 | GGCAGCUAUUAGAGAAAUCA | 364 |
| 54790_4_993  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241407-105241427 | UUAGAGAAAUCAUGGAAGAA | 365 |
| 54790_4_995  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241422-105241442 | AAGAAAGGUAAUUAACGCAA | 366 |
| 54790_4_997  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241428-105241448 | GGUAAUUAACGCAAAGGCAC | 367 |
| 54790_4_998  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241429-105241449 | GUAAUUAACGCAAAGGCACA | 368 |
| 54790_4_1014 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241523-105241543 | UAAAUUGAGUAAUUAUUAGU | 369 |

[0212]

|              |      |    |   |                              |                      |     |
|--------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|-----|
| 54790_4_1019 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241538<br>-105241558 | UUAGUAGGCUUAGCUAUUCU | 370 |
| 54790_4_1020 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241539<br>-105241559 | UAGUAGGCUUAGCUAUUCUA | 371 |
| 54790_4_1029 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241592<br>-105241612 | AGAGAGUCACAAUAAUUGAC | 372 |
| 54790_4_1032 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241612<br>-105241632 | AGGACUAAUAGUCUGCUAGC | 373 |
| 54790_4_1033 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241618<br>-105241638 | AAUAGUCUGCUAGCUGGCAC | 374 |
| 54790_4_1035 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241636<br>-105241656 | ACAGGCUGCCCACUUGCGA  | 375 |
| 54790_4_1040 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241653<br>-105241673 | CGAUGGAUGCCAGAAAACCC | 376 |
| 54790_4_1043 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241663<br>-105241683 | CAGAAAACCCAGGCAUGAAC | 377 |
| 54790_4_1045 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241669<br>-105241689 | ACCCAGGCAUGAACAGGAU  | 378 |
| 54790_4_1046 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241678<br>-105241698 | UGAACAGGAAUCGGCCAGCC | 379 |
| 54790_4_1047 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241693<br>-105241713 | CAGCCAGGCUGCCAGCCACA | 380 |
| 54790_4_1048 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241699<br>-105241719 | GGCUGCCAGCCACAAGGUAC | 381 |
| 54790_4_1049 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241705<br>-105241725 | CAGCCACAAGGUACUGGCAC | 382 |
| 54790_4_1052 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241718<br>-105241738 | CUGGCACAGGCUCCAACGAG | 383 |
| 54790_4_1053 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241729<br>-105241749 | UCCAACGAGAGGUCCACUC  | 384 |
| 54790_4_1058 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241770<br>-105241790 | AAGUGUCAAAGCAGAAAGAC | 385 |
| 54790_4_1059 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241780<br>-105241800 | GCAGAAAGACUGGUAAAGUG | 386 |
| 54790_4_1092 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105241946<br>-105241966 | UUUUUUUCGCUAUCAAUCAC | 387 |
| 54790_4_1109 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242012<br>-105242032 | UGAGCGAGAUAAUGCAGAGA | 388 |
| 54790_4_1117 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242057<br>-105242077 | CUCUGAGCUGUUCUUCUUCU | 389 |
| 54790_4_1118 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242058<br>-105242078 | UCUGAGCUGUUCUUCUUCUA | 390 |
| 54790_4_1123 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242076<br>-105242096 | UAGGGUGCCUUUUCAUUAAG | 391 |
| 54790_4_1124 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242080<br>-105242100 | GUGCCUUUUCAUUAAGAGGU | 392 |

[0213]

|              |      |    |   |                              |                      |     |
|--------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|-----|
| 54790_4_1130 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242105<br>-105242125 | GUAUUUUUUUUAAAGUACUU | 393 |
| 54790_4_1135 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242114<br>-105242134 | UUAAAGUACUUAGGAUACAU | 394 |
| 54790_4_1136 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242115<br>-105242135 | UAAAGUACUUAGGAUACAUU | 395 |
| 54790_4_1137 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242116<br>-105242136 | AAAGUACUUAGGAUACAUUG | 396 |
| 54790_4_1140 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242124<br>-105242144 | UAGGAUACAUUGGGGCAGCU | 397 |
| 54790_4_1154 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242210<br>-105242230 | UUCACUAAAUAUCAUCUAG  | 398 |
| 54790_4_1156 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242215<br>-105242235 | UAAAUAUCAUCUAGUGGCC  | 399 |
| 54790_4_1162 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242287<br>-105242307 | UUGUUUUUUAAACAAGCAGU | 400 |
| 54790_4_1163 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242290<br>-105242310 | UUUUUUAAACAAGCAGUAGG | 401 |
| 54790_4_1164 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242298<br>-105242318 | ACAAGCAGUAGGUGGUGCUU | 402 |
| 54790_4_1167 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242306<br>-105242326 | UAGGUGGUGCUUUGGUCAUA | 403 |
| 54790_4_1169 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242307<br>-105242327 | AGGUGGUGCUUUGGUCAUAA | 404 |
| 54790_4_1173 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242328<br>-105242348 | GGAAGAUUAGUCUAUUUCU  | 405 |
| 54790_4_1176 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242351<br>-105242371 | ACUAUCCAUAUUUUCCAUG  | 406 |
| 54790_4_1178 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242355<br>-105242375 | UUCCAUAUUUUCCAUGUGGC | 407 |
| 54790_4_1187 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242404<br>-105242424 | UCUAAAUUGUGAGACAUCU  | 408 |
| 54790_4_1193 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242407<br>-105242427 | AAAUUGUGAGACAUUCUUGG | 409 |
| 54790_4_1201 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242469<br>-105242489 | UAAAAUAGCUAAAAUUAGUA | 410 |
| 54790_4_1205 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242470<br>-105242490 | AAAAUAGCUAAAAUUAGUAA | 411 |
| 54790_4_1241 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242625<br>-105242645 | AUCUGUACAUUUUGAUUUG  | 412 |
| 54790_4_1244 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242635<br>-105242655 | UUUGAUUUGAGGAAAAACA  | 413 |
| 54790_4_1250 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242663<br>-105242683 | AAACCAUUAUCCAGUUUGCU | 414 |
| 54790_4_1258 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242705<br>-105242725 | UAAUAAACCGUUCAUUUCUC | 415 |

[0214]



|              |      |    |   |                              |                       |     |
|--------------|------|----|---|------------------------------|-----------------------|-----|
| 54790_4_1259 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242711<br>-105242731 | ACCGUUCAUUUCUCAGGAUG  | 416 |
| 54790_4_1269 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105233886<br>-105233906 | UAGUUGAAUUCUAAAGAGCA  | 417 |
| 54790_4_1276 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105233917<br>-105233937 | UUGCUUCGGGGCCAUCACACA | 418 |
| 54790_4_1278 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105233929<br>-105233949 | GUUCCAUCAGGCUUGCUUCG  | 419 |
| 54790_4_1279 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105233930<br>-105233950 | UGUCCAUCAGGCUUGCUUC   | 420 |
| 54790_4_1281 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105233931<br>-105233951 | CUGUCCAUCAGGCUUGCUU   | 421 |
| 54790_4_1285 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105233941<br>-105233961 | UGGUUCUAUCCUGUCCAUC   | 422 |
| 54790_4_1288 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105233961<br>-105233981 | UCUGUUGCCCUCAACAUGGU  | 423 |
| 54790_4_1289 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105233965<br>-105233985 | UUAGUCUGUUGCCCUCAACA  | 424 |
| 54790_4_1290 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105233990<br>-105234010 | GGAGGUGAUGGUAUCAGGAA  | 425 |
| 54790_4_1293 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105233995<br>-105234015 | AAAUGGGAGGUGAUGGUAUC  | 426 |
| 54790_4_1296 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234002<br>-105234022 | GUCUGGCAAAUGGGAGGUGA  | 427 |
| 54790_4_1297 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234008<br>-105234028 | GGUUCUGUCUGGCAAAUGGG  | 428 |
| 54790_4_1298 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234011<br>-105234031 | AGAGGUUCUGUCUGGCAAAU  | 429 |
| 54790_4_1300 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234012<br>-105234032 | CAGAGGUUCUGUCUGGCAAA  | 430 |
| 54790_4_1305 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234019<br>-105234039 | UUGUAGCCAGAGGUUCUGUC  | 431 |
| 54790_4_1308 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234029<br>-105234049 | UUCUGGAGCUUUGUAGCCAG  | 432 |
| 54790_4_1310 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234046<br>-105234066 | CAGGCAGUGGGCUUCCAUC   | 433 |
| 54790_4_1314 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234058<br>-105234078 | GAUGAGCUCUCUCAGGCAGU  | 434 |
| 54790_4_1315 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234059<br>-105234079 | GGAUGAGCUCUCUCAGGCAG  | 435 |
| 54790_4_1319 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234065<br>-105234085 | ACUUCUGGAUGAGCUCUCUC  | 436 |
| 54790_4_1322 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234080<br>-105234100 | UUGGUGUCUCCAUUUACUUC  | 437 |
| 54790_4_1327 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234099<br>-105234119 | ACUUUUGAAAGAGUGCCACU  | 438 |

[0215]

|              |      |    |   |                              |                       |     |
|--------------|------|----|---|------------------------------|-----------------------|-----|
| 54790_4_1334 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234134<br>-105234154 | UUCUGGCUUCCCUUCAUACA  | 439 |
| 54790_4_1335 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234135<br>-105234155 | AUUCUGGCUUCCCUUCAUAC  | 440 |
| 54790_4_1337 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234151<br>-105234171 | CAGGACUCACACGACUAUUC  | 441 |
| 54790_4_1341 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234170<br>-105234190 | CUACUUUCUUGUGUAAAGUC  | 442 |
| 54790_4_1351 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234201<br>-105234221 | UCCUCCAUUUUGCAAACACU  | 443 |
| 54790_4_1355 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234245<br>-105234265 | UGAAGGAGCCCAGAGAGAGA  | 444 |
| 54790_4_1367 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234262<br>-105234282 | GUUUCAAUUUCUUGAUCUGA  | 445 |
| 54790_4_1378 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234289<br>-105234309 | GUCUUUCUCCAUUAGCCUUU  | 446 |
| 54790_4_1388 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234328<br>-105234348 | UUUCACCGGAUUUCUUUCU   | 447 |
| 54790_4_1392 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234341<br>-105234361 | UUUGGUUGACUGCUUUCACC  | 448 |
| 54790_4_1396 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234359<br>-105234379 | UCACUCAAUUCGGAGACAUU  | 449 |
| 54790_4_1399 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234369<br>-105234389 | UUCUUUCUUAUCACUCAAU   | 450 |
| 54790_4_1410 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234408<br>-105234428 | AUCUUUAACUGCAUUUUUCU  | 451 |
| 54790_4_1411 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234409<br>-105234429 | AAUCUUUAACUGCAUUUUUCU | 452 |
| 54790_4_1416 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234435<br>-105234455 | GCAGUUAUGUGUUGAAAAAC  | 453 |
| 54790_4_1422 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234464<br>-105234484 | AUCUGAAGCUCUGGAUUUUC  | 454 |
| 54790_4_1423 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234473<br>-105234493 | UCAUUCAGAAUCUGAAGCUC  | 455 |
| 54790_4_1435 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234520<br>-105234540 | GUAAUACAAUGUUCUUGUCA  | 456 |
| 54790_4_1441 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234566<br>-105234586 | GCAGAAACUGUAGCACCAU   | 457 |
| 54790_4_1444 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234588<br>-105234608 | AUGUGUGUGUCCACGGAAG   | 458 |
| 54790_4_1448 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234594<br>-105234614 | UUCACCAUGUGUGUGUCCA   | 459 |
| 54790_4_1457 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234619<br>-105234639 | AUUGAGACAGUGUUUUUCC   | 460 |
| 54790_4_1461 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234647<br>-105234667 | ACCGCAAUGGAAACACAAUC  | 461 |

[0216]

|              |      |    |   |                              |                       |     |
|--------------|------|----|---|------------------------------|-----------------------|-----|
| 54790_4_1466 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234660<br>-105234680 | UGUGGUUUUCUGCACCGCAA  | 462 |
| 54790_4_1471 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234678<br>-105234698 | AAUGGCAUUUAUGUGAGAUG  | 463 |
| 54790_4_1474 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234696<br>-105234716 | AUUAGUAGCCUGACUGUUA   | 464 |
| 54790_4_1475 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234726<br>-105234746 | CGAUGGGUGAGUGAUCUCAC  | 465 |
| 54790_4_1479 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234742<br>-105234762 | UCUGCCCUGAGGUAUGCGAU  | 466 |
| 54790_4_1480 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234743<br>-105234763 | AUCUGCCCUGAGGUAUGCGA  | 467 |
| 54790_4_1482 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234753<br>-105234773 | UGCAGAAUUGAUCUGCCCUG  | 468 |
| 54790_4_1485 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234771<br>-105234791 | CUCAGAGUUAGAGGUCUGUG  | 469 |
| 54790_4_1490 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234780<br>-105234800 | UGGAGGCAGCUCAGAGUUAG  | 470 |
| 54790_4_1493 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234797<br>-105234817 | ACCACUGCAGCUGGCUUUGG  | 471 |
| 54790_4_1495 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234800<br>-105234820 | CUCACCACUGCAGCUGGCUU  | 472 |
| 54790_4_1497 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234806<br>-105234826 | GCCUCACUCACCACUGCAGC  | 473 |
| 54790_4_1499 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234828<br>-105234848 | AUCAGCAUCAUCAGCAUCAC  | 474 |
| 54790_4_1505 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234855<br>-105234875 | UAGCAUUGCAGCUAGUUUAC  | 475 |
| 54790_4_1510 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234882<br>-105234902 | UUCUGGUUUUCUGAAAGGAAC | 476 |
| 54790_4_1514 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234888<br>-105234908 | UAGUUGUUCUGGUUUCUGAA  | 477 |
| 54790_4_1521 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234899<br>-105234919 | UUUUGUUGUUGUAGUUGUUC  | 478 |
| 54790_4_1526 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234940<br>-105234960 | UGUUAUUUUCUGCAGGAGAU  | 479 |
| 54790_4_1527 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234941<br>-105234961 | AUGUUAUUUUCUGCAGGAGA  | 480 |
| 54790_4_1531 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234947<br>-105234967 | CCUGGAUGUUAUUUUCUGC   | 481 |
| 54790_4_1535 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234964<br>-105234984 | ACGCUAGCUUUGUGGUUCCC  | 482 |
| 54790_4_1539 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105234972<br>-105234992 | UUCACCAGACGCUAGCUUUG  | 483 |
| 54790_4_1545 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235011<br>-105235031 | AGGAGCUUGCAAAUUGCUGC  | 484 |

[0217]

|              |      |    |   |                          |                      |     |
|--------------|------|----|---|--------------------------|----------------------|-----|
| 54790_4_1551 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235031-105235051 | UACCGUUCAGAGCUGCCACC | 485 |
| 54790_4_1569 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235116-105235136 | ACCACACCAUCACCCAGAAA | 486 |
| 54790_4_1577 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235166-105235186 | ACCUGUGGAAGAGGAGGAGG | 487 |
| 54790_4_1579 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235167-105235187 | AACCUGUGGAAGAGGAGGAG | 488 |
| 54790_4_1581 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235168-105235188 | GAACCUGUGGAAGAGGAGGA | 489 |
| 54790_4_1582 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235169-105235189 | GGAACCUGUGGAAGAGGAGG | 490 |
| 54790_4_1586 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235172-105235192 | UGAGGAACCUGUGGAAGAGG | 491 |
| 54790_4_1588 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235175-105235195 | AGCUGAGGAACCUGUGGAAG | 492 |
| 54790_4_1593 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235181-105235201 | GAAGGAAGCUGAGGAACCUG | 493 |
| 54790_4_1600 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235190-105235210 | UUUCCUUCUGAAGGAAGCUG | 494 |
| 54790_4_1606 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235199-105235219 | AGAGUGCUUUUCCUUCUGA  | 495 |
| 54790_4_1617 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235246-105235266 | UACUUUGGUUGGGGUAGUGG | 496 |
| 54790_4_1618 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235249-105235269 | UGUUACUUUGGUUGGGGUAG | 497 |
| 54790_4_1620 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235255-105235275 | GUGUUGUGUUACUUUGGUUG | 498 |
| 54790_4_1621 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235256-105235276 | AGUGUUGUGUUACUUUGGUU | 499 |
| 54790_4_1623 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235257-105235277 | AAGUGUUGUGUUACUUUGGU | 500 |
| 54790_4_1626 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235261-105235281 | UUAAAAGUGUUGUGUUACUU | 501 |
| 54790_4_1633 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235307-105235327 | CUCUGGGAAGGUGGUGCCUC | 502 |
| 54790_4_1634 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235316-105235336 | GGAUUAGGACUCUGGGAAGG | 503 |
| 54790_4_1635 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235319-105235339 | GAUGGAUUAGGACUCUGGGA | 504 |
| 54790_4_1636 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235323-105235343 | UGUAGAUGGAUUAGGACUCU | 505 |
| 54790_4_1638 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235324-105235344 | GUGUAGAUGGAUUAGGACUC | 506 |
| 54790_4_1641 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235331-105235351 | CAUACAUGUGUAGAUGGAUU | 507 |

[0218]

|              |      |    |   |                          |                      |     |
|--------------|------|----|---|--------------------------|----------------------|-----|
| 54790_4_1643 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235337-105235357 | GGGCUGCAUACAUGUGUAGA | 508 |
| 54790_4_1647 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235357-105235377 | UUUCAGAAAGCAUCGGAGAA | 509 |
| 54790_4_1648 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235358-105235378 | CUUUCAGAAAGCAUCGGAGA | 510 |
| 54790_4_1653 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235364-105235384 | UGAGGCCUUUCAGAAAGCAU | 511 |
| 54790_4_1660 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235382-105235402 | CUGUUCACACAAUUAUUCUG | 512 |
| 54790_4_1668 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235439-105235459 | CUUGUUUUCUCAGAACACAA | 513 |
| 54790_4_1676 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235463-105235483 | UGCUUGAGGUGUUCUGACAU | 514 |
| 54790_4_1678 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235477-105235497 | AAAUUGGUGGGUUAUGCUUG | 515 |
| 54790_4_1680 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235489-105235509 | CACUGCUACCAAAAAUUGGU | 516 |
| 54790_4_1681 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235490-105235510 | CCACUGCUACCAAAAAUUGG | 517 |
| 54790_4_1683 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235493-105235513 | UCUCCACUGCUACCAAAAAU | 518 |
| 54790_4_1690 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235531-105235551 | CUUUGUUUCUCAUCAACUGC | 519 |
| 54790_4_1699 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235604-105235624 | UUCAGAUAGUGCUGUGUUGG | 520 |
| 54790_4_1700 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235605-105235625 | UUUCAGAUAGUGCUGUGUUG | 521 |
| 54790_4_1702 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235606-105235626 | GUUUCAGAUAGUGCUGUGUU | 522 |
| 54790_4_1703 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235607-105235627 | GGUUUCAGAUAGUGCUGUGU | 523 |
| 54790_4_1708 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235628-105235648 | GCCUUCAAUCAAUCCAUCC  | 524 |
| 54790_4_1711 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235650-105235670 | UUCCGCUUGGUGAAAACGAG | 525 |
| 54790_4_1712 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235651-105235671 | AUCCGCUUGGUGAAAACGA  | 526 |
| 54790_4_1713 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235652-105235672 | GAUCCGCUUGGUGAAAACG  | 527 |
| 54790_4_1722 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235663-105235683 | GUUUUAGAUGGGAUCCGCU  | 528 |
| 54790_4_1723 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235674-105235694 | UGCCUCAUACGUUUUAGAU  | 529 |
| 54790_4_1724 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235675-105235695 | AUGCCUCAUACGUUUUAGA  | 530 |

[0219]

|              |      |    |   |                              |                      |     |
|--------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|-----|
| 54790_4_1730 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235703<br>-105235723 | GGUUGAUACUGAAGAAUUGA | 531 |
| 54790_4_1737 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235724<br>-105235744 | GUCAUUUGAUUGGAGAGAUU | 532 |
| 54790_4_1738 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235725<br>-105235745 | GGUCAUUUGAUUGGAGAGAU | 533 |
| 54790_4_1743 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235734<br>-105235754 | UUGUUUGGAGGUCAUUUGAU | 534 |
| 54790_4_1749 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235746<br>-105235766 | AUUUCCAGUGUAUUGUUUGG | 535 |
| 54790_4_1751 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235749<br>-105235769 | GGAAUUUCCAGUGUAUUGUU | 536 |
| 54790_4_1756 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235770<br>-105235790 | UGGGAGCCCCCAGGCAUGU  | 537 |
| 54790_4_1758 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235778<br>-105235798 | GCUUGCCUUGGGAGCCCCC  | 538 |
| 54790_4_1763 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235789<br>-105235809 | UCUGGGUGUAAGCUUGCCUU | 539 |
| 54790_4_1766 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235790<br>-105235810 | UUCUGGGUGUAAGCUUGCCU | 540 |
| 54790_4_1769 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235806<br>-105235826 | CUCCAGCUGUGUUGUUUCU  | 541 |
| 54790_4_1770 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235807<br>-105235827 | GCUCCAGCUGUGUUGUUUC  | 542 |
| 54790_4_1779 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235846<br>-105235866 | GCCCUUGAUUCAUUUUAACU | 543 |
| 54790_4_1782 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235872<br>-105235892 | AUGUUGGUCCACUGUACCU  | 544 |
| 54790_4_1783 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235873<br>-105235893 | GAUGUUGGUCCACUGUACCU | 545 |
| 54790_4_1790 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235888<br>-105235908 | GUUUUUGGAACUGGAGAUGU | 546 |
| 54790_4_1791 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235897<br>-105235917 | GGUGUGAGGGUUUUUGGAAC | 547 |
| 54790_4_1795 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235903<br>-105235923 | GCACCUGGUGUGAGGGUUUU | 548 |
| 54790_4_1800 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235910<br>-105235930 | GAGAAGUGCACCUGGUGUGA | 549 |
| 54790_4_1801 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235911<br>-105235931 | GGAGAAGUGCACCUGGUGUG | 550 |
| 54790_4_1804 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235918<br>-105235938 | CUGUUUUGGAGAAGUGCACC | 551 |
| 54790_4_1811 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235932<br>-105235952 | UUUUGGUAAAUGGUCUGUUU | 552 |
| 54790_4_1813 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235942<br>-105235962 | GCACAUGAGCUUUUGGUAAA | 553 |

[0220]

|              |      |    |   |                              |                       |     |
|--------------|------|----|---|------------------------------|-----------------------|-----|
| 54790_4_1814 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105235949<br>-105235969 | AGUGACUGCACAUGAGCUUU  | 554 |
| 54790_4_1828 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236010<br>-105236030 | GGACAUAAAGUUUUUCAGUUU | 555 |
| 54790_4_1829 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236011<br>-105236031 | GGGACAUAAAGUUUUUCAGUU | 556 |
| 54790_4_1836 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236031<br>-105236051 | CAAGUGCUGUUUCAACACUG  | 557 |
| 54790_4_1838 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236032<br>-105236052 | UCAAGUGCUGUUUCAACACU  | 558 |
| 54790_4_1839 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236033<br>-105236053 | UUCAAGUGCUGUUUCAACAC  | 559 |
| 54790_4_1846 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236078<br>-105236098 | AAAAGGUGUGAGUUUGAAAA  | 560 |
| 54790_4_1852 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236095<br>-105236115 | UAUGAGGCUUAUGUUGCAAA  | 561 |
| 54790_4_1856 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236111<br>-105236131 | GUUUGUGCUGCCUGUUUAUG  | 562 |
| 54790_4_1861 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236138<br>-105236158 | GGGAGAUGUGAACUCUGGGA  | 563 |
| 54790_4_1862 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236142<br>-105236162 | UUGAGGGAGAUGUGAACUCU  | 564 |
| 54790_4_1864 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236143<br>-105236163 | UUUGAGGGAGAUGUGAACUC  | 565 |
| 54790_4_1873 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236158<br>-105236178 | GCUGCUGUUGCUGGUUUUGA  | 566 |
| 54790_4_1875 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236159<br>-105236179 | UGCUGCUGUUGCUGGUUUUG  | 567 |
| 54790_4_1880 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236167<br>-105236187 | GUAAUUUUUGCUGCUGUUGC  | 568 |
| 54790_4_1892 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236215<br>-105236235 | UUUGGGGGUGAGGAAAAGUC  | 569 |
| 54790_4_1896 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236225<br>-105236245 | UCAUUGUUGCUUUGGGGGUG  | 570 |
| 54790_4_1901 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236230<br>-105236250 | GCUGAUCAUUGUUGCUUUGG  | 571 |
| 54790_4_1902 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236231<br>-105236251 | UGCUGAUCAUUGUUGCUUUG  | 572 |
| 54790_4_1904 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236232<br>-105236252 | UUGCUGAUCAUUGUUGCUUU  | 573 |
| 54790_4_1906 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236233<br>-105236253 | UUUGCUGAUCAUUGUUGCUU  | 574 |
| 54790_4_1914 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236275<br>-105236295 | AACAUUCUCCACUUUAGUC   | 575 |
| 54790_4_1931 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236350<br>-105236370 | GUACUCCUCCAGUCCCAUU   | 576 |

[0221]



|              |      |    |   |                              |                      |     |
|--------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|-----|
| 54790_4_1941 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236394<br>-105236414 | UUUCAUGGUCUGACUAUAAG | 577 |
| 54790_4_1943 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236395<br>-105236415 | AUUUCAUGGUCUGACUAUA  | 578 |
| 54790_4_1944 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236396<br>-105236416 | GAUUUCAUGGUCUGACUAUA | 579 |
| 54790_4_1950 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236409<br>-105236429 | UUUGCAUGCACUUGAUUUA  | 580 |
| 54790_4_1960 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236461<br>-105236481 | GUUCUUUAUUCUCUGAAACU | 581 |
| 54790_4_1966 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236495<br>-105236515 | UUGUUUCCUGCAAAAAGUUC | 582 |
| 54790_4_1972 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236520<br>-105236540 | UUGCAUGUGAUGCAAGUUUU | 583 |
| 54790_4_1973 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236521<br>-105236541 | AUUGCAUGUGAUGCAAGUUU | 584 |
| 54790_4_1982 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236549<br>-105236569 | UGC UUUGGAUCACAUUAU  | 585 |
| 54790_4_1984 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236563<br>-105236583 | UGUGAAGAAGAUUCUUCUU  | 586 |
| 54790_4_1985 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236564<br>-105236584 | CUGUGAAGAAGAUUCUUCU  | 587 |
| 54790_4_2009 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236653<br>-105236673 | CUUGUUGACCAGACAUUCU  | 588 |
| 54790_4_2017 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236713<br>-105236733 | GCACAGGAAAAACAUUUGCA | 589 |
| 54790_4_2019 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236729<br>-105236749 | CUUCCUCCUGGUCAGGCAC  | 590 |
| 54790_4_2022 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236735<br>-105236755 | GUGUGACUCCUCCUGGUC   | 591 |
| 54790_4_2023 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236740<br>-105236760 | UCUGAGUGUGACUCCUCCC  | 592 |
| 54790_4_2029 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236763<br>-105236783 | UUGAGUGUCCUUCUGGGGAG | 593 |
| 54790_4_2030 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236764<br>-105236784 | UUUGAGUGUCCUUCUGGGGA | 594 |
| 54790_4_2031 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236765<br>-105236785 | UUUUGAGUGUCCUUCUGGGG | 595 |
| 54790_4_2034 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236768<br>-105236788 | UGCUUUUGAGUGUCCUUCUG | 596 |
| 54790_4_2037 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236769<br>-105236789 | AUGCUUUUGAGUGUCCUUCU | 597 |
| 54790_4_2039 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236770<br>-105236790 | CAUGCUUUUGAGUGUCCUUC | 598 |
| 54790_4_2053 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236846<br>-105236866 | CUAUGGCAAGACUCAGUUUG | 599 |

[0222]

|              |      |    |   |                              |                       |     |
|--------------|------|----|---|------------------------------|-----------------------|-----|
| 54790_4_2054 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236847<br>-105236867 | ACUAUGGCAAGACUCAGUUU  | 600 |
| 54790_4_2055 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236848<br>-105236868 | GACUAUGGCAAGACUCAGUU  | 601 |
| 54790_4_2060 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236863<br>-105236883 | UUGGCCUGUGCAUCUGACUA  | 602 |
| 54790_4_2063 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236882<br>-105236902 | CAUCCAGGUUCCACCUUAAU  | 603 |
| 54790_4_2064 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236897<br>-105236917 | CAGGCAUGUGGCUUGCAUCC  | 604 |
| 54790_4_2065 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236909<br>-105236929 | GCUGUGUGCAUACAGGCAUG  | 605 |
| 54790_4_2069 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236916<br>-105236936 | UGGUGGUGCUGUGUGCAUAC  | 606 |
| 54790_4_2077 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236933<br>-105236953 | UUCCAUGUUUUGUUUUCUGG  | 607 |
| 54790_4_2079 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236936<br>-105236956 | UUUUUCCAUGUUUUGUUUUC  | 608 |
| 54790_4_2085 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236978<br>-105236998 | ACAUAUAUCACAGCUUGCAGG | 609 |
| 54790_4_2089 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105236981<br>-105237001 | UGCACAUUAUCACAGCUUGC  | 610 |
| 54790_4_2092 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237024<br>-105237044 | CUGCUUCAGAUUGCUGCUCCA | 611 |
| 54790_4_2096 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237054<br>-105237074 | CUUAUGGUCAAAUAACGACU  | 612 |
| 54790_4_2099 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237070<br>-105237090 | AUUUGAGAGUAAGAGCCUUA  | 613 |
| 54790_4_2112 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237125<br>-105237145 | UGUCUAGUCAAAACUGUGAC  | 614 |
| 54790_4_2114 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237150<br>-105237170 | GCUAUCAAGUUCUGCAGCAG  | 615 |
| 54790_4_2118 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237172<br>-105237192 | GCUGCUCUAAAGCUGGGGUG  | 616 |
| 54790_4_2119 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237177<br>-105237197 | UGUUUGCUGCUCUAAAGCUG  | 617 |
| 54790_4_2120 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237178<br>-105237198 | UUGUUUGCUGCUCUAAAGCU  | 618 |
| 54790_4_2122 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237179<br>-105237199 | GUUGUUUGCUGCUCUAAAGC  | 619 |
| 54790_4_2135 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237218<br>-105237238 | GAAGCAGCUGUUCUUUUGGU  | 620 |
| 54790_4_2137 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237222<br>-105237242 | AACAGAAGCAGCUGUUCUUU  | 621 |
| 54790_4_2148 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237266<br>-105237286 | GGAGUAUCUAGUAAUUUGGA  | 622 |

[0223]

|              |      |    |   |                              |                       |     |
|--------------|------|----|---|------------------------------|-----------------------|-----|
| 54790_4_2153 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237270<br>-105237290 | UAUAGGAGUAUCUAGUAAUU  | 623 |
| 54790_4_2156 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237287<br>-105237307 | GUAUCCAAUAAUUUUUUUUAU | 624 |
| 54790_4_2160 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237311<br>-105237331 | AAAUCAUAUUGAGUCUUGAC  | 625 |
| 54790_4_2163 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237334<br>-105237354 | UACCUACACAUCUGCAAGAU  | 626 |
| 54790_4_2165 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237335<br>-105237355 | UUACCUACACAUCUGCAAGA  | 627 |
| 54790_4_2170 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237361<br>-105237381 | CAUGUGUCUCAGUACAUUUC  | 628 |
| 54790_4_2174 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237392<br>-105237412 | GAAGAUAAAUUUGCUAAUUC  | 629 |
| 54790_4_2180 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237429<br>-105237449 | ACUCAAGAUUUAAAAAAGA   | 630 |
| 54790_4_2197 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237510<br>-105237530 | CUUUCACAAGACACAAGCAU  | 631 |
| 54790_4_2206 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237558<br>-105237578 | GCACGAUUUUUAAUUCUUU   | 632 |
| 54790_4_2213 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237593<br>-105237613 | UUUUACAGGAUCUGAAGAGA  | 633 |
| 54790_4_2215 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237594<br>-105237614 | AUUUUACAGGAUCUGAAGAG  | 634 |
| 54790_4_2221 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237607<br>-105237627 | CAGAUACAUAUAAAUUUAC   | 635 |
| 54790_4_2225 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237645<br>-105237665 | UAAUAUACAAAGAGCUAAAU  | 636 |
| 54790_4_2233 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237671<br>-105237691 | UGCUGCCUAGCUGUCUCUCC  | 637 |
| 54790_4_2247 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237727<br>-105237747 | UUCGUACAUAUAGACUGCCUA | 638 |
| 54790_4_2270 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237874<br>-105237894 | AAUGGAGAAAAGGAAACUUU  | 639 |
| 54790_4_2274 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237884<br>-105237904 | CAAAUGUAUAAAUGGAGAAA  | 640 |
| 54790_4_2277 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237892<br>-105237912 | CAACAUUCCAAAUGUAUAAA  | 641 |
| 54790_4_2284 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237936<br>-105237956 | AGAUGAAAUUUUAGAGAAA   | 642 |
| 54790_4_2287 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105237937<br>-105237957 | AAGAUGAAAUUUUAGAGAAA  | 643 |
| 54790_4_2323 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240511<br>-105240531 | AGGGAAAACAUGGCACGGGU  | 644 |
| 54790_4_2325 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240515<br>-105240535 | CAAGAGGGAAAACAUGGCAC  | 645 |

[0224]

|              |      |    |   |                              |                      |     |
|--------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|-----|
| 54790_4_2326 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240516<br>-105240536 | GCAAGAGGGAAAACAUGGCA | 646 |
| 54790_4_2328 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240521<br>-105240541 | UCAUUGCAAGAGGGAAAACA | 647 |
| 54790_4_2330 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240530<br>-105240550 | UGGGGUAUCUCAUUGCAAGA | 648 |
| 54790_4_2331 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240531<br>-105240551 | GUGGGGUAUCUCAUUGCAAG | 649 |
| 54790_4_2336 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240548<br>-105240568 | CCAUCCUUCUACACAGUGUG | 650 |
| 54790_4_2337 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240549<br>-105240569 | UCCAUCCUUCUACACAGUGU | 651 |
| 54790_4_2338 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240550<br>-105240570 | CUCCAUCCUUCUACACAGUG | 652 |
| 54790_4_2342 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240581<br>-105240601 | CACACGCAAAGAGGGACAGU | 653 |
| 54790_4_2345 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240589<br>-105240609 | UUAUAUACCACACGCAAAGA | 654 |
| 54790_4_2347 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240590<br>-105240610 | CUUAAUAACCACACGCAAAG | 655 |
| 54790_4_2353 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240616<br>-105240636 | UGUGGUGUUUUAGCCCAGUG | 656 |
| 54790_4_2357 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240634<br>-105240654 | AAUAUUAUCUAUGAGAUGUG | 657 |
| 54790_4_2365 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240693<br>-105240713 | AAAAGUGGGAAGAUAGGGGU | 658 |
| 54790_4_2366 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240694<br>-105240714 | GAAAAGUGGGAAGAUAGGGG | 659 |
| 54790_4_2368 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240697<br>-105240717 | AUGGAAAAGUGGGAAGAUAG | 660 |
| 54790_4_2369 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240698<br>-105240718 | GAUGGAAAAGUGGGAAGAU  | 661 |
| 54790_4_2370 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240699<br>-105240719 | AGAUGGAAAAGUGGGAAGAU | 662 |
| 54790_4_2373 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240707<br>-105240727 | ACCAACAAAGAUGGAAAAGU | 663 |
| 54790_4_2377 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240708<br>-105240728 | AACCAACAAAGAUGGAAAAG | 664 |
| 54790_4_2380 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240716<br>-105240736 | CUGUUGCAAACCAACAAAGA | 665 |
| 54790_4_2382 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240739<br>-105240759 | GAGAGUCAGGCAAAAAGAAG | 666 |
| 54790_4_2383 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240740<br>-105240760 | GGAGAGUCAGGCAAAAAGAA | 667 |
| 54790_4_2384 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240741<br>-105240761 | UGGAGAGUCAGGCAAAAAGA | 668 |

[0225]

|              |      |    |   |                          |                       |     |
|--------------|------|----|---|--------------------------|-----------------------|-----|
| 54790_4_2389 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240752-105240772 | AGAGAAAAUCCUGGAGAGUC  | 669 |
| 54790_4_2393 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240761-105240781 | UUUAUGAUGAGAGAAAAUCC  | 670 |
| 54790_4_2422 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240882-105240902 | UAUUGCUUGGUUUUUGUCA   | 671 |
| 54790_4_2424 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240895-105240915 | CCCACCCCCAGAAUUAUUGCU | 672 |
| 54790_4_2434 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240954-105240974 | CUGGAAGCCUACCUAUUACU  | 673 |
| 54790_4_2439 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105240973-105240993 | AAAAACAUUUAAAGCUAAC   | 674 |
| 54790_4_2446 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241000-105241020 | UACAAUCCAAUUUUUUGAGC  | 675 |
| 54790_4_2454 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241052-105241072 | CUAAACAAAGAAUACAGUGA  | 676 |
| 54790_4_2456 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241053-105241073 | ACUAAACAAAGAAUACAGUG  | 677 |
| 54790_4_2468 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241107-105241127 | AUAUAUUACAUUUCAGAUAU  | 678 |
| 54790_4_2469 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241108-105241128 | AAUAUAUUACAUUUCAGAUUA | 679 |
| 54790_4_2475 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241136-105241156 | UAUAUGUACAUGCUGGUUGU  | 680 |
| 54790_4_2477 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241143-105241163 | AAUUAAGUAUAUGUACAUGC  | 681 |
| 54790_4_2488 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241193-105241213 | CUUUAAAAUGAGUAGAUUGA  | 682 |
| 54790_4_2498 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241245-105241265 | AACCCCCAACUACACAUUAA  | 683 |
| 54790_4_2499 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241246-105241266 | UAACCCCCAACUACACAUUA  | 684 |
| 54790_4_2503 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241285-105241305 | CUCAAUAUACUAAAUUAA    | 685 |
| 54790_4_2519 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241367-105241387 | GCUCCUAGAUGGGUAUAAAA  | 686 |
| 54790_4_2522 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241377-105241397 | AUUAGGACCUGCUCCUAGAU  | 687 |
| 54790_4_2523 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241378-105241398 | CAUUAGGACCUGCUCCUAGA  | 688 |
| 54790_4_2527 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241394-105241414 | UCUCUAAUAGCUGCCACAUAU | 689 |
| 54790_4_2538 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241470-105241490 | AAAAUUCUGACAUUAACAAA  | 690 |
| 54790_4_2546 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241494-105241514 | ACUGCUUUGUGUGUGAAGGC  | 691 |

[0226]

|              |      |    |   |                              |                       |     |
|--------------|------|----|---|------------------------------|-----------------------|-----|
| 54790_4_2548 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241498<br>-105241518 | GUUUACUGCUUUGUGUGUGA  | 692 |
| 54790_4_2555 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241568<br>-105241588 | AAUAGCACAGUGUGUAGUGU  | 693 |
| 54790_4_2558 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241593<br>-105241613 | UGUCAAUAUUGUGACUCUC   | 694 |
| 54790_4_2563 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241647<br>-105241667 | UCUGGCAUCCAUCGCAAAGU  | 695 |
| 54790_4_2564 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241648<br>-105241668 | UUCUGGCAUCCAUCGCAAAG  | 696 |
| 54790_4_2568 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241665<br>-105241685 | CUGUUCAUGCCUGGGUUUUC  | 697 |
| 54790_4_2569 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241673<br>-105241693 | GCCGAUCCUGUUCAUGCCU   | 698 |
| 54790_4_2570 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241674<br>-105241694 | GGCCGAUCCUGUUCAUGCC   | 699 |
| 54790_4_2573 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241695<br>-105241715 | CUUGUGGCUGGCAGCCUGGC  | 700 |
| 54790_4_2574 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241699<br>-105241719 | GUACCUUGUGGCUGGCAGCC  | 701 |
| 54790_4_2575 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241707<br>-105241727 | CUGUGCCAGUACCUUGUGGC  | 702 |
| 54790_4_2577 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241711<br>-105241731 | GAGCCUGUGCCAGUACCUUG  | 703 |
| 54790_4_2578 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241733<br>-105241753 | GCCAGAGUGGGACCUCUCGU  | 704 |
| 54790_4_2582 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241745<br>-105241765 | UCAGGUGGGAAAGCCAGAGU  | 705 |
| 54790_4_2585 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241746<br>-105241766 | AUCAGGUGGGAAAGCCAGAG  | 706 |
| 54790_4_2591 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241759<br>-105241779 | UUGACACUUUAUUAUCAGGU  | 707 |
| 54790_4_2595 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241760<br>-105241780 | UUUGACACUUUAUUAUCAGG  | 708 |
| 54790_4_2598 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241763<br>-105241783 | UGC UUUGACACUUUAUUAUC | 709 |
| 54790_4_2609 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241819<br>-105241839 | ACUAGGUGAAUUUAAUUCAG  | 710 |
| 54790_4_2613 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241836<br>-105241856 | AAGUACUCAUUUGCAACACU  | 711 |
| 54790_4_2622 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241878<br>-105241898 | UCACACUUGCUCUCUUUUUA  | 712 |
| 54790_4_2629 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241939<br>-105241959 | AUAGCGAAAAAAAAAAAAAA  | 713 |
| 54790_4_2633 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241986<br>-105242006 | UCUUCUACAUGCAGGAGUAA  | 714 |

[0227]

|              |      |    |   |                          |                      |     |
|--------------|------|----|---|--------------------------|----------------------|-----|
| 54790_4_2635 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105241994-105242014 | CAUAAGAGUCUUCUACAUGC | 715 |
| 54790_4_2642 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242038-105242058 | GCUGUAUAAAUUUAUUGAA  | 716 |
| 54790_4_2652 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242086-105242106 | CUGCCUACCUCUUAUGAAA  | 717 |
| 54790_4_2663 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242173-105242193 | AGAAAUGAAUAAUUUGGAAA | 718 |
| 54790_4_2665 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242179-105242199 | UAAUUUAGAAAUGAAUAAU  | 719 |
| 54790_4_2679 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242236-105242256 | GGAAAUUCACUAUUUCUGCC | 720 |
| 54790_4_2681 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242257-105242277 | GUUGUUUUUUUGGCACUUA  | 721 |
| 54790_4_2683 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242258-105242278 | UGUUGUUUUUUUGGCACUU  | 722 |
| 54790_4_2685 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242266-105242286 | UGUUUUUUUGUUGUUUUUU  | 723 |
| 54790_4_2694 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242360-105242380 | AUCCAGCCACAUGGAAAAUA | 724 |
| 54790_4_2697 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242369-105242389 | AUAGUUAGUAUCCAGCCACA | 725 |
| 54790_4_2701 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242395-105242415 | CACAAUUUAGAAAAGGAGGC | 726 |
| 54790_4_2702 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242399-105242419 | GUCUCACAAUUUAGAAAAGG | 727 |
| 54790_4_2703 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242402-105242422 | AAUGUCUCACAAUUUAGAAA | 728 |
| 54790_4_2721 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242462-105242482 | UUUAGCUAUUUUAAAACUUG | 729 |
| 54790_4_2723 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242463-105242483 | AUUUAGCUAUUUUAAAACUU | 730 |
| 54790_4_2726 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242464-105242484 | AAUUUAGCUAUUUUAAAACU | 731 |
| 54790_4_2742 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242539-105242559 | UUUCACAAAGCACAAAUUC  | 732 |
| 54790_4_2749 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242583-105242603 | AAUUACAUGUGGGUGAAAAU | 733 |
| 54790_4_2752 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242584-105242604 | AAAUUACAUGUGGGUGAAAA | 734 |
| 54790_4_2755 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242593-105242613 | CUAUUUUGUAAAUAACAUGU | 735 |
| 54790_4_2756 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242594-105242614 | ACUAUUUUGUAAAUAACAUG | 736 |
| 54790_4_2769 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242669-105242689 | ACGCCAAGCAAACUGGAUAA | 737 |

[0228]



|              |      |    |   |                              |                      |     |
|--------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|-----|
| 54790_4_2772 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242676<br>-105242696 | CAGGUCUACGCCAAGCAAAC | 738 |
| 54790_4_2780 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242695<br>-105242715 | CGGUUUUUUUUUUUAAAC   | 739 |
| 54790_4_2781 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242715<br>-105242735 | ACCACAUCUGAGAAAUGAA  | 740 |
| 54790_5_3    | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242816<br>-105242836 | CUGUGGGUUUCUUUAAGGUU | 741 |
| 54790_5_7    | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242824<br>-105242844 | UUCUUUAAGGUUUGGACAGA | 742 |
| 54790_5_8    | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242825<br>-105242845 | UCUUUAAGGUUUGGACAGAA | 743 |
| 54790_5_15   | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242838<br>-105242858 | GACAGAAGGGUAAAGCUAUU | 744 |
| 54790_5_20   | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242861<br>-105242881 | AUUGAAAGAGUCAUCUAUAC | 745 |
| 54790_5_23   | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242870<br>-105242890 | GUCAUCUAUACUGGUAAAGA | 746 |
| 54790_5_26   | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242884<br>-105242904 | UAAAGAAGGCAAAAGUUCUC | 747 |
| 54790_5_27   | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242885<br>-105242905 | AAAGAAGGCAAAAGUUCUCA | 748 |
| 54790_5_30   | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242904<br>-105242924 | AGGGAUGUCCUAUUGCUAAG | 749 |
| 54790_5_31   | TET2 | 엑손 | + | chr4:105242905<br>-105242925 | GGGAUGUCCUAUUGCUAAGU | 750 |
| 54790_5_51   | TET2 | 엑손 | - | chr4:105242915<br>-105242935 | ACACUUACCCACUUAGCAAU | 751 |
| 54790_6_1    | TET2 | 엑손 | + | chr4:105243550<br>-105243570 | GGAAUGGUGAUCCACGCAGG | 752 |
| 54790_6_7    | TET2 | 엑손 | + | chr4:105243589<br>-105243609 | UGAAGAGAAGCUACUGUGUU | 753 |
| 54790_6_9    | TET2 | 엑손 | + | chr4:105243594<br>-105243614 | AGAAGCUACUGUGUUUGGUG | 754 |
| 54790_6_12   | TET2 | 엑손 | + | chr4:105243595<br>-105243615 | GAAGCUACUGUGUUUGGUGC | 755 |
| 54790_6_14   | TET2 | 엑손 | + | chr4:105243605<br>-105243625 | UGUUUGGUGCGGGAGCGAGC | 756 |
| 54790_6_18   | TET2 | 엑손 | + | chr4:105243619<br>-105243639 | GCGAGCUGGCCACACCUGUG | 757 |
| 54790_6_19   | TET2 | 엑손 | + | chr4:105243646<br>-105243666 | AGUGAUUGUGAUUCUCAUCC | 758 |
| 54790_6_21   | TET2 | 엑손 | + | chr4:105243651<br>-105243671 | UUGUGAUUCUCAUCCUGGUG | 759 |
| 54790_6_24   | TET2 | 엑손 | + | chr4:105243652<br>-105243672 | UGUGAUUCUCAUCCUGGUGU | 760 |

[0229]

|            |      |    |   |                              |                      |     |
|------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|-----|
| 54790_6_27 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105243656<br>-105243676 | AUUCUCAUCCUGGUGUGGGA | 761 |
| 54790_6_30 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105243673<br>-105243693 | GGAAGGAAUCCCGCUGUCUC | 762 |
| 54790_6_32 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105243691<br>-105243711 | UCUGGCUGACAAACUCUACU | 763 |
| 54790_6_37 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105243711<br>-105243731 | CGGAGCUUACCGAGACGCUG | 764 |
| 54790_6_39 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105243719<br>-105243739 | ACCGAGACGCUGAGGAAUA  | 765 |
| 54790_6_41 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105243738<br>-105243758 | ACGGCACGCUCACCAAUCGC | 766 |
| 54790_6_48 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105243771<br>-105243791 | AUGAAGAGUAAGUGAAGCCC | 767 |
| 54790_6_49 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105243772<br>-105243792 | UGAAGAGUAAGUGAAGCCCA | 768 |
| 54790_6_51 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105243564<br>-105243584 | GCUUCUGCGAACCACCUGCG | 769 |
| 54790_6_56 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105243631<br>-105243651 | UCACUGCAGCCUCACAGGUG | 770 |
| 54790_6_57 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105243636<br>-105243656 | CACAAUCACUGCAGCCUCAC | 771 |
| 54790_6_62 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105243667<br>-105243687 | GCGGGAUUCUCCCCACACC  | 772 |
| 54790_6_66 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105243685<br>-105243705 | GUUUGUCAGCCAGAGACAGC | 773 |
| 54790_6_67 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105243686<br>-105243706 | AGUUUGUCAGCCAGAGACAG | 774 |
| 54790_6_75 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105243723<br>-105243743 | GCCGUAAUUCUUCAGCGUCU | 775 |
| 54790_6_80 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105243753<br>-105243773 | AUUCAAGGCACACCGGCGAU | 776 |
| 54790_6_82 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105243760<br>-105243780 | ACUCUUAUUAAGGCACAC   | 777 |
| 54790_6_84 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105243768<br>-105243788 | CUUCACUUAUCUUAUUA    | 778 |
| 54790_7_10 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105259615<br>-105259635 | CAGGAGAACUUGCGCCUGUC | 779 |
| 54790_7_12 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105259616<br>-105259636 | AGGAGAACUUGCGCCUGUCA | 780 |
| 54790_7_14 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105259617<br>-105259637 | GGAGAACUUGCGCCUGUCAG | 781 |
| 54790_7_16 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105259621<br>-105259641 | AACUUGCGCCUGUCAGGGGC | 782 |
| 54790_7_20 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105259637<br>-105259657 | GGGCUUGAUCCAGAAACCUG | 783 |

[0230]

|            |      |    |   |                              |                       |     |
|------------|------|----|---|------------------------------|-----------------------|-----|
| 54790_7_21 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105259655<br>-105259675 | UGUGGUGCCUCCUUCUCUUU  | 784 |
| 54790_7_23 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105259665<br>-105259685 | CCUUCUCUUUUGGUUGUUC   | 785 |
| 54790_7_31 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105259682<br>-105259702 | UCAUGGAGCAUGUACUACAA  | 786 |
| 54790_7_35 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105259713<br>-105259733 | UUGCCAGAAGCAAGAUCCCA  | 787 |
| 54790_7_41 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105259730<br>-105259750 | CCAAGGAAGUUUAAGCUGCU  | 788 |
| 54790_7_42 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105259731<br>-105259751 | CAAGGAAGUUUAAGCUGCUU  | 789 |
| 54790_7_44 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105259732<br>-105259752 | AAGGAAGUUUAAGCUGCUUG  | 790 |
| 54790_7_48 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105259747<br>-105259767 | GCUUGGGGAUGACCCAAAAG  | 791 |
| 54790_7_53 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105259632<br>-105259652 | UUCUGGAUCCAGCCCCUGAC  | 792 |
| 54790_7_54 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105259649<br>-105259669 | AAGGAGGCACCACAGGUUUC  | 793 |
| 54790_7_56 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105259656<br>-105259676 | AAAAGAGAAGGAGGCACCAC  | 794 |
| 54790_7_57 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105259665<br>-105259685 | UGAACAACCAAAAGAGAAGG  | 795 |
| 54790_7_58 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105259668<br>-105259688 | CCAUGAACAACCAAAAGAGA  | 796 |
| 54790_7_72 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105259719<br>-105259739 | CUUCCUUGGGAUCUUGCUUC  | 797 |
| 54790_7_73 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105259732<br>-105259752 | CAAGCAGCUUAAACUCCUU   | 798 |
| 54790_7_74 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105259733<br>-105259753 | CCAAGCAGCUUAAACUCCU   | 799 |
| 54790_7_80 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105259762<br>-105259782 | GAAGUAAACAAACCUCUUU   | 800 |
| 54790_7_81 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105259763<br>-105259783 | GGAAGUAAACAAACCUCUUU  | 801 |
| 54790_8_8  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105261748<br>-105261768 | CUUUAUACAGGAAGAGAAAC  | 802 |
| 54790_8_12 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105261781<br>-105261801 | GCAAAACCUGUCCACUCUUA  | 803 |
| 54790_8_18 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105261826<br>-105261846 | ACCUGAUGCAUAUAUAAUUC  | 804 |
| 54790_8_27 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105261790<br>-105261810 | UUGGUGCCAUAAAGAGUGGAC | 805 |
| 54790_8_30 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105261795<br>-105261815 | AUAUGUUGGUGCCAUAAAGAG | 806 |

[0231]

|             |      |    |   |                              |                      |     |
|-------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|-----|
| 54790_8_34  | TET2 | 엑손 | - | chr4:105261809<br>-105261829 | GGUGCAAGUUUCUUAUAUGU | 807 |
| 54790_8_38  | TET2 | 엑손 | - | chr4:105261830<br>-105261850 | ACCUGAUUAUUAUAUGCAUC | 808 |
| 54790_9_14  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105269623<br>-105269643 | CAGAGCACCAGAGUGCCGUC | 809 |
| 54790_9_15  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105269624<br>-105269644 | AGAGCACCAGAGUGCCGUCU | 810 |
| 54790_9_19  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105269632<br>-105269652 | AGAGUGCCGUCUGGGUCUGA | 811 |
| 54790_9_20  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105269636<br>-105269656 | UGCCGUCUGGGUCUGAAGGA | 812 |
| 54790_9_22  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105269651<br>-105269671 | AAGGAAGCCGUCCAUCUCUC | 813 |
| 54790_9_24  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105269652<br>-105269672 | AGGAAGGCCGUCCAUCUCA  | 814 |
| 54790_9_25  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105269653<br>-105269673 | GGAAGGCCGUCCAUCUCAG  | 815 |
| 54790_9_27  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105269668<br>-105269688 | CUCAGGGGUCACUGCAUGUU | 816 |
| 54790_9_35  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105269714<br>-105269734 | GACUUGCACAACAUGCAGAA | 817 |
| 54790_9_37  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105269725<br>-105269745 | CAUGCAGAAUGGCAGCACAU | 818 |
| 54790_9_39  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105269733<br>-105269753 | AUGGCAGCACAUUGGUAAGU | 819 |
| 54790_9_40  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105269734<br>-105269754 | UGGCAGCACAUUGGUAAGUU | 820 |
| 54790_9_43  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105269740<br>-105269760 | CACAUUGGUAAGUUGGGCUG | 821 |
| 54790_9_49  | TET2 | 엑손 | - | chr4:105269633<br>-105269653 | UUCAGACCCAGACGGCACUC | 822 |
| 54790_9_50  | TET2 | 엑손 | - | chr4:105269641<br>-105269661 | GGCCUCCUUCAGACCCAGA  | 823 |
| 54790_9_51  | TET2 | 엑손 | - | chr4:105269662<br>-105269682 | CAGUGACCCUGAGAAUGGA  | 824 |
| 54790_9_52  | TET2 | 엑손 | - | chr4:105269666<br>-105269686 | CAUGCAGUGACCCUGAGAA  | 825 |
| 54790_9_61  | TET2 | 엑손 | - | chr4:105269709<br>-105269729 | CAUGUUGUGCAAGUCUCUGU | 826 |
| 54790_9_62  | TET2 | 엑손 | - | chr4:105269710<br>-105269730 | GCAUGUUGUGCAAGUCUCUG | 827 |
| 54790_10_10 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105272578<br>-105272598 | AGAGAAGACAAUCGAGAAUU | 828 |
| 54790_10_13 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105272581<br>-105272601 | GAAGACAAUCGAGAAUUUGG | 829 |

[0232]

|              |      |    |   |                              |                      |     |
|--------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|-----|
| 54790_10_16  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105272592<br>-105272612 | AGAAUUUGGAGGAAAACCU  | 830 |
| 54790_10_23  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105272637<br>-105272657 | UUUAUACAAAGUCUCUGACG | 831 |
| 54790_10_29  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105272647<br>-105272667 | GUCUCUGACGUGGAUGAGUU | 832 |
| 54790_10_30  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105272648<br>-105272668 | UCUCUGACGUGGAUGAGUUU | 833 |
| 54790_10_33  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105272655<br>-105272675 | CGUGGAUGAGUUUGGAGUG  | 834 |
| 54790_10_36  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105272664<br>-105272684 | GUUUGGGAGUGUGGAAGCUC | 835 |
| 54790_10_40  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105272667<br>-105272687 | UGGGAGUGUGGAAGCUCAGG | 836 |
| 54790_10_46  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105272678<br>-105272698 | AAGCUCAGGAGGAGAAAAA  | 837 |
| 54790_10_48  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105272683<br>-105272703 | CAGGAGGAGAAAAACGGAG  | 838 |
| 54790_10_49  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105272694<br>-105272714 | AAAACGGAGUGGUGCCAUUC | 839 |
| 54790_10_51  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105272711<br>-105272731 | UUCAGGUACUGAGUUCUUUU | 840 |
| 54790_10_55  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105272723<br>-105272743 | GUUCUUUUCGGCGAAAAGUC | 841 |
| 54790_10_64  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105272759<br>-105272779 | CAGUCAAGACUUGCCGACAA | 842 |
| 54790_10_71  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105272805<br>-105272825 | AGCUGAAAAGCUUCCUCCC  | 843 |
| 54790_10_78  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105272832<br>-105272852 | CAGCUCAAAUAAAAUGAAA  | 844 |
| 54790_10_81  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105272880<br>-105272900 | ACAAACUGAAAACGCAAGCC | 845 |
| 54790_10_82  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105272892<br>-105272912 | CGCAAGCCAGGCUAAACAGU | 846 |
| 54790_10_83  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105272896<br>-105272916 | AGCCAGGCUAAACAGUUGGC | 847 |
| 54790_10_85  | TET2 | 엑손 | - | chr4:105272557<br>-105272577 | GUGAGAGUGCAUACCUUGUA | 848 |
| 54790_10_87  | TET2 | 엑손 | - | chr4:105272558<br>-105272578 | AGUGAGAGUGCAUACCUUGU | 849 |
| 54790_10_91  | TET2 | 엑손 | - | chr4:105272562<br>-105272582 | CUCUAGUGAGAGUGCAUACC | 850 |
| 54790_10_99  | TET2 | 엑손 | - | chr4:105272611<br>-105272631 | ACGUGAAGCUGCUAUCCUC  | 851 |
| 54790_10_105 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105272638<br>-105272658 | ACGUCAGAGACUUUGUAUAA | 852 |

[0233]

|              |      |    |   |                              |                       |     |
|--------------|------|----|---|------------------------------|-----------------------|-----|
| 54790_10_114 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105272711<br>-105272731 | AAAAGAACUCAGUACCUGAA  | 853 |
| 54790_10_127 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105272761<br>-105272781 | CUUUGUCGGCAAGUCUUGAC  | 854 |
| 54790_10_132 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105272775<br>-105272795 | UGGCUUCUAGUUUCCUUUGU  | 855 |
| 54790_10_136 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105272795<br>-105272815 | CUUUUCAGCUGCAGCUUUCU  | 856 |
| 54790_10_145 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105272822<br>-105272842 | AUUUGAGCUGUUCUCCAGGG  | 857 |
| 54790_10_147 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105272825<br>-105272845 | UUUAUUUGAGCUGUUCUCCA  | 858 |
| 54790_10_150 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105272826<br>-105272846 | UUUAUUUGAGCUGUUCUCC   | 859 |
| 54790_10_167 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105272867<br>-105272887 | AGUUUGUUUUGUACGUGAUG  | 860 |
| 54790_10_168 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105272868<br>-105272888 | CAGUUUGUUUUGUACGUGAU  | 861 |
| 54790_10_169 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105272869<br>-105272889 | UCAGUUUGUUUUGUACGUGA  | 862 |
| 54790_10_177 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105272901<br>-105272921 | UACCUGCCAACUGUUUAGCC  | 863 |
| 54790_11_9   | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275178<br>-105275198 | GUCAACUCUUAUUCUGCUUC  | 864 |
| 54790_11_14  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275203<br>-105275223 | CCACCAAUCCAACAUGAGA   | 865 |
| 54790_11_19  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275256<br>-105275276 | UCACACACUUCAGAUUAUCUA | 866 |
| 54790_11_24  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275304<br>-105275324 | UCCACCUCUUCUCAAGCUGC  | 867 |
| 54790_11_34  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275346<br>-105275366 | AAUCCCAUGAACCCUACCC   | 868 |
| 54790_11_35  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275347<br>-105275367 | AUCCCAUGAACCCUACCCU   | 869 |
| 54790_11_44  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275391<br>-105275411 | UAUCCAUCAUAUCAAUGCAA  | 870 |
| 54790_11_47  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275405<br>-105275425 | AUGCAAUGGAAACCUAUCAG  | 871 |
| 54790_11_49  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275426<br>-105275446 | GGACAACUGCUCCCCAUUUC  | 872 |
| 54790_11_50  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275427<br>-105275447 | GACAACUGCUCCCCAUUUCU  | 873 |
| 54790_11_53  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275456<br>-105275476 | UUCUCCCCAGUCUCAGCCGA  | 874 |
| 54790_11_55  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275467<br>-105275487 | CUCAGCCGAUGGAUCUGUAU  | 875 |

[0234]

|              |      |    |   |                              |                      |     |
|--------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|-----|
| 54790_11_56  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275533<br>-105275553 | UCCAUACACUUUACCAGCCA | 876 |
| 54790_11_59  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275538<br>-105275558 | ACACUUUACCAGCCAAGGUU | 877 |
| 54790_11_65  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275571<br>-105275591 | AGUUUUACAUCUAAUACUU  | 878 |
| 54790_11_68  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275577<br>-105275597 | ACAUCUAAUACUUAGGUUA  | 879 |
| 54790_11_74  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275594<br>-105275614 | UUAUGGAAACCAAAUUAUGC | 880 |
| 54790_11_77  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275595<br>-105275615 | UAUGGAAACCAAAUUAUGCA | 881 |
| 54790_11_79  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275601<br>-105275621 | AACCAAAUUAUGCAGGGAGA | 882 |
| 54790_11_85  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275643<br>-105275663 | AGACCAAAUGUACAUCUUGU | 883 |
| 54790_11_86  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275644<br>-105275664 | GACCAAAUGUACAUCUUGUA | 884 |
| 54790_11_92  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275675<br>-105275695 | UCCUUAUCCACUCAUGAGA  | 885 |
| 54790_11_93  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275679<br>-105275699 | UAUCCACUCAUGAGAUGGA  | 886 |
| 54790_11_96  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275690<br>-105275710 | UGAGAUGGAUGGCCACUUCA | 887 |
| 54790_11_99  | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275691<br>-105275711 | GAGAUGGAUGGCCACUUCAU | 888 |
| 54790_11_104 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275735<br>-105275755 | CAAUCUGAGCAAUCCAAACA | 889 |
| 54790_11_105 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275748<br>-105275768 | CCAAACAUGGACUAUAAAAA | 890 |
| 54790_11_110 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275798<br>-105275818 | CCAUAACUACAGUGCAGCUC | 891 |
| 54790_11_111 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275799<br>-105275819 | CAUAACUACAGUGCAGCUCC | 892 |
| 54790_11_116 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275843<br>-105275863 | UGCCUGCAUCUCCAAAACA  | 893 |
| 54790_11_120 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275874<br>-105275894 | AUGCUUCCACACAGCUAA   | 894 |
| 54790_11_121 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275875<br>-105275895 | UGCUUCCACACAGCUAAU   | 895 |
| 54790_11_129 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275928<br>-105275948 | GAUAGAACUGCUUGUGUCCA | 896 |
| 54790_11_131 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275931<br>-105275951 | AGAACUGCUUGUGUCCAAGG | 897 |
| 54790_11_133 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275958<br>-105275978 | CACAAUUAAGUGAUGCUAA  | 898 |

[0235]



|              |      |    |   |                              |                       |     |
|--------------|------|----|---|------------------------------|-----------------------|-----|
| 54790_11_137 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275963<br>-105275983 | AUUAAGUGAUGCUGAAUGGUC | 899 |
| 54790_11_139 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275978<br>-105275998 | UGGUCAGGAAAAGCAGCCAU  | 900 |
| 54790_11_141 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275990<br>-105276010 | GCAGCCAUUGGCACUAGUCC  | 901 |
| 54790_11_142 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275991<br>-105276011 | CAGCCAUUGGCACUAGUCCA  | 902 |
| 54790_11_143 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105275996<br>-105276016 | AUUGGCACUAGUCCAGGGUG  | 903 |
| 54790_11_145 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276003<br>-105276023 | CUAGUCCAGGGUGUGGCUUC  | 904 |
| 54790_11_148 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276011<br>-105276031 | GGGUGUGGCUUCUGGUGCAG  | 905 |
| 54790_11_150 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276023<br>-105276043 | UGGUGCAGAGGACAACGAUG  | 906 |
| 54790_11_152 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276028<br>-105276048 | CAGAGGACAACGAUGAGGUC  | 907 |
| 54790_11_156 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276053<br>-105276073 | AGACAGCGAGCAGAGCUUUC  | 908 |
| 54790_11_158 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276066<br>-105276086 | AGCUUUCUGGAUCCUGACAU  | 909 |
| 54790_11_160 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276067<br>-105276087 | GCUUUCUGGAUCCUGACAUU  | 910 |
| 54790_11_162 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276068<br>-105276088 | CUUUCUGGAUCCUGACAUUG  | 911 |
| 54790_11_165 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276069<br>-105276089 | UUUCUGGAUCCUGACAUUGG  | 912 |
| 54790_11_168 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276074<br>-105276094 | GGAUCCUGACAUUGGGGGAG  | 913 |
| 54790_11_169 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276080<br>-105276100 | UGACAUUGGGGGAGUGGCCG  | 914 |
| 54790_11_172 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276093<br>-105276113 | GUGGCCGUGGCUCCAACUCA  | 915 |
| 54790_11_173 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276094<br>-105276114 | UGGCCGUGGCUCCAACUCAU  | 916 |
| 54790_11_182 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276160<br>-105276180 | CCCCUUUAAAGAAUCCCAAU  | 917 |
| 54790_11_186 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276175<br>-105276195 | CCAAUAGGAAUCACCCCACC  | 918 |
| 54790_11_193 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276225<br>-105276245 | AGCAUGAAUGAGCCAAAACA  | 919 |
| 54790_11_194 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276230<br>-105276250 | GAAUGAGCCAAAACAUGGCU  | 920 |
| 54790_11_196 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276238<br>-105276258 | CAAAACAUGGCUUGGCUCUU  | 921 |

[0236]

|              |      |    |   |                              |                      |     |
|--------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|-----|
| 54790_11_199 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276239<br>-105276259 | AAAACAUGGCUUGGCUCUUU | 922 |
| 54790_11_200 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276251<br>-105276271 | GGCUCUUUGGGAAGCCAAAA | 923 |
| 54790_11_210 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276275<br>-105276295 | UGAAAAAGCCCGUGAGAAAG | 924 |
| 54790_11_214 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276294<br>-105276314 | GAGGAAGAGUGUGAAAAGUA | 925 |
| 54790_11_217 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276324<br>-105276344 | UAUGUGCCUCAGAAAUCCCA | 926 |
| 54790_11_221 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276340<br>-105276360 | CCCAUGGCAAAAAAGUGAAA | 927 |
| 54790_11_223 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276341<br>-105276361 | CCAUGGCAAAAAAGUGAAAC | 928 |
| 54790_11_231 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276409<br>-105276429 | UCAUCAAGUCUCUUGCCGAA | 929 |
| 54790_11_236 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276466<br>-105276486 | CAUCUCCAUAUGCCUUCACU | 930 |
| 54790_11_237 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276467<br>-105276487 | AUCUCCAUAUGCCUUCACUC | 931 |
| 54790_11_239 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276474<br>-105276494 | UAUGCCUUCACUCGGGUCAC | 932 |
| 54790_11_240 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276475<br>-105276495 | AUGCCUUCACUCGGGUCACA | 933 |
| 54790_11_243 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276515<br>-105276535 | AUGAUUACACCCCUUUUGU  | 934 |
| 54790_11_252 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276573<br>-105276593 | GUAGUAUAGUUCUCAUGACG | 935 |
| 54790_11_253 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276574<br>-105276594 | UAGUAUAGUUCUCAUGACGU | 936 |
| 54790_11_256 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276580<br>-105276600 | AGUUCUCAUGACGUGGGCAG | 937 |
| 54790_11_258 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276581<br>-105276601 | GUUCUCAUGACGUGGGCAGU | 938 |
| 54790_11_259 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276582<br>-105276602 | UUCUCAUGACGUGGGCAGUG | 939 |
| 54790_11_262 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276587<br>-105276607 | AUGACGUGGGCAGUGGGGAA | 940 |
| 54790_11_263 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276611<br>-105276631 | CACAGUAUUCAUGACAAAUG | 941 |
| 54790_11_265 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276614<br>-105276634 | AGUAUUCAUGACAAAUGUGG | 942 |
| 54790_11_267 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276615<br>-105276635 | GUAUUCAUGACAAAUGUGGU | 943 |
| 54790_11_271 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276646<br>-105276666 | CAGCUCACCAGCAACAAAAG | 944 |

[0237]

|              |      |    |   |                              |                      |     |
|--------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|-----|
| 54790_11_273 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276677<br>-105276697 | CCAUAGCACUAAUUUUCAC  | 945 |
| 54790_11_275 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276688<br>-105276708 | AAUUUUCACUGGCCCAAG   | 946 |
| 54790_11_280 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276698<br>-105276718 | GGCUCCCAAGUGGUCACAGA | 947 |
| 54790_11_283 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276706<br>-105276726 | AGUGGUCACAGAUGGCAUCU | 948 |
| 54790_11_285 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276738<br>-105276758 | AAGCAUUCUAUGCAAAAAGA | 949 |
| 54790_11_288 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276741<br>-105276761 | CAUUCUAUGCAAAAAGAAGG | 950 |
| 54790_11_289 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276742<br>-105276762 | AUUCUAUGCAAAAAGAAGGU | 951 |
| 54790_11_291 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276743<br>-105276763 | UUCUAUGCAAAAAGAAGGUG | 952 |
| 54790_11_297 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276780<br>-105276800 | CAAUUUACAUUUUAAACAC  | 953 |
| 54790_11_302 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276792<br>-105276812 | UUAACACUGGUUCUAUUAU  | 954 |
| 54790_11_316 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276885<br>-105276905 | AUAUCAAGUUUGCAUAGUCA | 955 |
| 54790_11_321 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276925<br>-105276945 | UACUGUAGUAAUACAGUGAC | 956 |
| 54790_11_323 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276945<br>-105276965 | AGGAAUCUUAAAAUACCAUC | 957 |
| 54790_11_329 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276975<br>-105276995 | UAUAUGAUGUACUGAAAUAC | 958 |
| 54790_11_330 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105276983<br>-105277003 | GUACUGAAAUACUGGAAUUA | 959 |
| 54790_11_344 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277042<br>-105277062 | UUAUUUAUCAAAAUAGCUAC | 960 |
| 54790_11_352 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277058<br>-105277078 | CUACAGGAAACAUGAAUAGC | 961 |
| 54790_11_356 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277078<br>-105277098 | AGGAAAACACUGAAUUUGUU | 962 |
| 54790_11_359 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277094<br>-105277114 | UGUUUGGAUGUUCUAAGAAA | 963 |
| 54790_11_367 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277108<br>-105277128 | AAGAAAUGGUGCUAAGAAAA | 964 |
| 54790_11_377 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277187<br>-105277207 | CUCCAGUGCCCUUGAAUAAU | 965 |
| 54790_11_378 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277188<br>-105277208 | UCCAGUGCCCUUGAAUAAUA | 966 |
| 54790_11_379 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277189<br>-105277209 | CCAGUGCCCUUGAAUAAUAG | 967 |

[0238]

|              |      |    |   |                              |                      |     |
|--------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|-----|
| 54790_11_393 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277255<br>-105277275 | CAAGCUUAGUUUUUAAAAUG | 968 |
| 54790_11_395 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277267<br>-105277287 | UUAAAAUGUGGACAUUUUAA | 969 |
| 54790_11_401 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277274<br>-105277294 | GUGGACAUUUUAAAGGCCUC | 970 |
| 54790_11_410 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277304<br>-105277324 | UCAUCCAGUGAAGUCCUUGU | 971 |
| 54790_11_419 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277438<br>-105277458 | UGACAACUUGAACAAUGCUA | 972 |
| 54790_11_437 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277501<br>-105277521 | AUGCAAAGUUGAUUUUUUA  | 973 |
| 54790_11_465 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277599<br>-105277619 | ACAGCCAGUAAAUCCACCA  | 974 |
| 54790_11_466 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277600<br>-105277620 | CAGCCAGUAAAUCCACCAU  | 975 |
| 54790_11_467 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277601<br>-105277621 | AGCCAGUAAAUCCACCAUG  | 976 |
| 54790_11_469 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277609<br>-105277629 | AAAUCCACCAUGGGGCUUAC | 977 |
| 54790_11_472 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277617<br>-105277637 | CAUGGGGCUUACUGGAUUCA | 978 |
| 54790_11_474 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277618<br>-105277638 | AUGGGGCUUACUGGAUCAA  | 979 |
| 54790_11_478 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277649<br>-105277669 | AGUCCACAAAACAUGUUUUC | 980 |
| 54790_11_492 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277753<br>-105277773 | AAGAAUUUUCUAUUAACUGC | 981 |
| 54790_11_503 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277818<br>-105277838 | CUGAAGCCUAUGCUAUUUUA | 982 |
| 54790_11_504 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277826<br>-105277846 | UAUGCUAUUUUAUGGAUCAU | 983 |
| 54790_11_511 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277846<br>-105277866 | AGGCUCUUCAGAGAACUGAA | 984 |
| 54790_11_524 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277924<br>-105277944 | UAAGUGUCCUCUUUAACAAG | 985 |
| 54790_11_532 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277963<br>-105277983 | CCUGCAUAAGAUGAAUAAAC | 986 |
| 54790_11_533 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105277964<br>-105277984 | CUGCAUAAGAUGAAUAAACA | 987 |
| 54790_11_539 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278008<br>-105278028 | AGUUAAAAAGAAACAAAAAC | 988 |
| 54790_11_541 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278015<br>-105278035 | AAGAAACAAAAACAGGCAGC | 989 |
| 54790_11_542 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278025<br>-105278045 | AACAGGCAGCUGGUUUGCUG | 990 |

[0239]

|              |      |    |   |                              |                      |      |
|--------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|------|
| 54790_11_543 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278028<br>-105278048 | AGGCAGCUGGUUUGCUGUGG | 991  |
| 54790_11_574 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278210<br>-105278230 | AAGCAGAAUUCACAUCAUGA | 992  |
| 54790_11_587 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278310<br>-105278330 | CAUAUACCUCAACACUAGUU | 993  |
| 54790_11_589 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278317<br>-105278337 | CUCAACACUAGUUUGGCAAU | 994  |
| 54790_11_627 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278467<br>-105278487 | CCUUUUUGUUCUAAAAUUC  | 995  |
| 54790_11_628 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278468<br>-105278488 | CUUUUUGUUCUAAAAUUCA  | 996  |
| 54790_11_637 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278532<br>-105278552 | UGUUUAUGUAAAAUUGUUGU | 997  |
| 54790_11_643 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278556<br>-105278576 | UAAUAAAUUAUUCUUUGUC  | 998  |
| 54790_11_645 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278557<br>-105278577 | AAUAAAUUAUUCUUUGUCA  | 999  |
| 54790_11_664 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278640<br>-105278660 | AACUAAUUUUGUAAAUCUGU | 1000 |
| 54790_11_679 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278680<br>-105278700 | AAAAGCAUUUAAAAGUUUG  | 1001 |
| 54790_11_686 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278704<br>-105278724 | AUCUUUUGACUGUUUCAAGC | 1002 |
| 54790_11_700 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278748<br>-105278768 | AGAAUGCACUGAGUUGAUAA | 1003 |
| 54790_11_701 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278749<br>-105278769 | GAAUGCACUGAGUUGAUAAA | 1004 |
| 54790_11_703 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278762<br>-105278782 | UGAUAAAGGGAAAAAUUGUA | 1005 |
| 54790_11_707 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278766<br>-105278786 | AAAGGGAAAAAUUGUAAGGC | 1006 |
| 54790_11_708 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278773<br>-105278793 | AAAAUUGUAAGGCAGGAGUU | 1007 |
| 54790_11_710 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278780<br>-105278800 | UAAGGCAGGAGUUUGGCAAG | 1008 |
| 54790_11_711 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278787<br>-105278807 | GGAGUUUGGCAAGUGGCUGU | 1009 |
| 54790_11_721 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278846<br>-105278866 | UUUGAUCCUGUAAUCACUGA | 1010 |
| 54790_11_728 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278862<br>-105278882 | CUGAAGGUACAUACUCCAUG | 1011 |
| 54790_11_729 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278878<br>-105278898 | CAUGUGGACUCCCUUAAAC  | 1012 |
| 54790_11_731 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278892<br>-105278912 | UUAACAGGCAAACACCUAC  | 1013 |

[0240]

|              |      |    |   |                              |                       |      |
|--------------|------|----|---|------------------------------|-----------------------|------|
| 54790_11_733 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278897<br>-105278917 | CAGGCAAACACCUACAGGUA  | 1014 |
| 54790_11_734 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278927<br>-105278947 | CAGAUUGUACAAUUAUUAUU  | 1015 |
| 54790_11_748 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278978<br>-105278998 | UAAAAUAAUUCUUAUUCAG   | 1016 |
| 54790_11_751 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278981<br>-105279001 | AAUAAUUCUUAUUCAGAGG   | 1017 |
| 54790_11_753 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278988<br>-105279008 | UCUUAUUCAGAGGAGGCCUU  | 1018 |
| 54790_11_754 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278989<br>-105279009 | CUUAAUUCAGAGGAGGCCUUU | 1019 |
| 54790_11_757 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105278998<br>-105279018 | AGGAGGCCUUUGGGUUUUUAU | 1020 |
| 54790_11_762 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279017<br>-105279037 | UUGGUCAAUUCUUUGUAAGC  | 1021 |
| 54790_11_772 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279052<br>-105279072 | UAAAAAUUUCUUGAAUUUG   | 1022 |
| 54790_11_799 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279173<br>-105279193 | UUUGAUUACUACAUGUGCAU  | 1023 |
| 54790_11_813 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279240<br>-105279260 | ACUGUCAUUUGUUAACUGC   | 1024 |
| 54790_11_818 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279254<br>-105279274 | AACUGCUGGCCAACAAAGAAC | 1025 |
| 54790_11_822 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279267<br>-105279287 | CAAGAACAGGAAGUAUAGUU  | 1026 |
| 54790_11_825 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279268<br>-105279288 | AAGAACAGGAAGUAUAGUUU  | 1027 |
| 54790_11_827 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279269<br>-105279289 | AGAACAGGAAGUAUAGUUUG  | 1028 |
| 54790_11_828 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279270<br>-105279290 | GAACAGGAAGUAUAGUUUGG  | 1029 |
| 54790_11_829 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279271<br>-105279291 | AACAGGAAGUAUAGUUUGGG  | 1030 |
| 54790_11_832 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279275<br>-105279295 | GAAGUAUAGUUUGGGGGGU   | 1031 |
| 54790_11_833 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279276<br>-105279296 | GAAGUAUAGUUUGGGGGGUU  | 1032 |
| 54790_11_836 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279277<br>-105279297 | AAGUAUAGUUUGGGGGGUUG  | 1033 |
| 54790_11_841 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279292<br>-105279312 | GGUUGGGGAGAGUUUACAUA  | 1034 |
| 54790_11_851 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279311<br>-105279331 | AAGGAAGAGAAGAAAUUGAG  | 1035 |
| 54790_11_859 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279373<br>-105279393 | CCUGCCUCAGUAGAAUGAA   | 1036 |

[0241]

|              |      |    |   |                              |                        |      |
|--------------|------|----|---|------------------------------|------------------------|------|
| 54790_11_864 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279402<br>-105279422 | GAUCUACAAUUGCUAAUUAU   | 1037 |
| 54790_11_865 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279411<br>-105279431 | UUUGCUAAUUAAGGAAUAUC   | 1038 |
| 54790_11_871 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279449<br>-105279469 | UACUUGAAAAUGCUUCUGAG   | 1039 |
| 54790_11_886 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279524<br>-105279544 | CAGUUCACUUCUGAAGCUAG   | 1040 |
| 54790_11_890 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279538<br>-105279558 | AGCUAGUGGUUAACUUGUGU   | 1041 |
| 54790_11_912 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279632<br>-105279652 | UUUCAUUUUAUGAGAUGUU    | 1042 |
| 54790_11_920 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279648<br>-105279668 | UGUUUGGUUUUAAGAUCUG    | 1043 |
| 54790_11_921 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279652<br>-105279672 | UGGUUUUAUAAGAUUCUGAGGA | 1044 |
| 54790_11_928 | TET2 | 엑손 | + | chr4:105279691<br>-105279711 | UAUUGUAAUGUUAUGAAUGC   | 1045 |
| 54790_11_954 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275038<br>-105275058 | UCGCAAAAGUUCUGUGGACA   | 1046 |
| 54790_11_955 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275039<br>-105275059 | GUCGCAAAAGUUCUGUGGAC   | 1047 |
| 54790_11_957 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275044<br>-105275064 | ACAAAGUCGCAAAAGUUCUG   | 1048 |
| 54790_11_960 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275165<br>-105275185 | AGUUGACAGACUCUGUCUGA   | 1049 |
| 54790_11_961 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275166<br>-105275186 | GAGUUGACAGACUCUGUCUG   | 1050 |
| 54790_11_970 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275206<br>-105275226 | CCGUCUCAUGUAUGGAUUGG   | 1051 |
| 54790_11_972 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275209<br>-105275229 | GGGCCGUCUCAUGUAUGGAU   | 1052 |
| 54790_11_973 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275214<br>-105275234 | GGAUUGGGCCGUCUCAUGUA   | 1053 |
| 54790_11_977 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275229<br>-105275249 | GGAUAAGGACUACUGGAUU    | 1054 |
| 54790_11_978 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275230<br>-105275250 | UGGAUAAGGACUACUGGAU    | 1055 |
| 54790_11_980 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275235<br>-105275255 | GAGUUUGGAUAAGGACUAC    | 1056 |
| 54790_11_982 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275244<br>-105275264 | GUGUGUGAAGAGUUUGGAUA   | 1057 |
| 54790_11_984 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275250<br>-105275270 | UCUGAAGUGUGUGAAGAGUU   | 1058 |
| 54790_11_991 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275287<br>-105275307 | GGAAUAGAAGUUCAUAGGGC   | 1059 |

[0242]

|               |      |    |   |                              |                      |      |
|---------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|------|
| 54790_11_992  | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275291<br>-105275311 | AGGUGGAAUAGAAGUUCAUA | 1060 |
| 54790_11_993  | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275292<br>-105275312 | GAGGUGGAAUAGAAGUUCAU | 1061 |
| 54790_11_999  | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275308<br>-105275328 | ACCUGCAGCUUGAGAUGAGG | 1062 |
| 54790_11_1001 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275311<br>-105275331 | UGAACCGCAGCUUGAGAUG  | 1063 |
| 54790_11_1012 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275352<br>-105275372 | AGCCCAGGGUAAGGGUUCAU | 1064 |
| 54790_11_1013 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275353<br>-105275373 | AAGCCCAGGGUAAGGGUUCA | 1065 |
| 54790_11_1017 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275360<br>-105275380 | GAUUCAAAAGCCCAGGGUAA | 1066 |
| 54790_11_1018 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275361<br>-105275381 | UGAUUCAAAAGCCCAGGGUA | 1067 |
| 54790_11_1021 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275366<br>-105275386 | UAUUCUGAUUCAAAGCCCA  | 1068 |
| 54790_11_1022 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275367<br>-105275387 | GUAUUCUGAUUCAAAGCCC  | 1069 |
| 54790_11_1026 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275389<br>-105275409 | GCAUUGAUUGAUGGAUAUU  | 1070 |
| 54790_11_1027 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275390<br>-105275410 | UGCAUUGAUUGAUGGAUAU  | 1071 |
| 54790_11_1031 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275397<br>-105275417 | UUUCCAUUGCAUUGAUUGA  | 1072 |
| 54790_11_1034 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275420<br>-105275440 | GGGAGCAGUUGUCCACUGAU | 1073 |
| 54790_11_1035 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275440<br>-105275460 | AGAAUAGGAACCCAGAUUG  | 1074 |
| 54790_11_1037 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275441<br>-105275461 | GAGAAUAGGAACCCAGAUU  | 1075 |
| 54790_11_1040 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275442<br>-105275462 | GGAGAAUAGGAACCCAGAU  | 1076 |
| 54790_11_1042 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275455<br>-105275475 | CGGCUGAGACUGGGGAGAAU | 1077 |
| 54790_11_1046 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275463<br>-105275483 | AGAUCCAUCGGCUGAGACUG | 1078 |
| 54790_11_1049 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275464<br>-105275484 | CAGAUCCAUCGGCUGAGACU | 1079 |
| 54790_11_1050 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275465<br>-105275485 | ACAGAUCCAUCGGCUGAGAC | 1080 |
| 54790_11_1055 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275475<br>-105275495 | GGAUACCUAUACAGAUCCAU | 1081 |
| 54790_11_1058 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275496<br>-105275516 | UUAGACAGAGGGUCUUGGCU | 1082 |

[0243]



|               |      |    |   |                              |                      |      |
|---------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|------|
| 54790_11_1060 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275501<br>-105275521 | UGAGCUUAGACAGAGGGUCU | 1083 |
| 54790_11_1061 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275507<br>-105275527 | GUAGACUGAGCUUAGACAGA | 1084 |
| 54790_11_1062 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275508<br>-105275528 | GGUAGACUGAGCUUAGACAG | 1085 |
| 54790_11_1067 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275529<br>-105275549 | UGGUAAAGUGUAUGGAUGGG | 1086 |
| 54790_11_1068 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275532<br>-105275552 | GGCUGGUAAAGUGUAUGGAU | 1087 |
| 54790_11_1069 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275533<br>-105275553 | UGGCUGGUAAAGUGUAUGGA | 1088 |
| 54790_11_1072 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275537<br>-105275557 | ACCUUGGCUGGUAAAGUGUA | 1089 |
| 54790_11_1075 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275549<br>-105275569 | GGCUAUUCCAAACCUUGGC  | 1090 |
| 54790_11_1076 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275553<br>-105275573 | CUCUGGCUAUUCCAAACCU  | 1091 |
| 54790_11_1079 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275570<br>-105275590 | AGUAUUUAGAUGUAAAACUC | 1092 |
| 54790_11_1085 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275606<br>-105275626 | AACCAUCUCCUGCAUAUUU  | 1093 |
| 54790_11_1089 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275641<br>-105275661 | AUGAUGUACAUUUGGUCUAA | 1094 |
| 54790_11_1092 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275649<br>-105275669 | UUCCCUACAUGAUGUACAUU | 1095 |
| 54790_11_1093 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275676<br>-105275696 | AUCUCAUGAGUGGGAUAAAG | 1096 |
| 54790_11_1095 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275679<br>-105275699 | UCCAUCUCAUGAGUGGGUAU | 1097 |
| 54790_11_1097 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275685<br>-105275705 | UGGCCAUCCAUCUCAUGAGU | 1098 |
| 54790_11_1098 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275686<br>-105275706 | GUGGCCAUCCAUCUCAUGAG | 1099 |
| 54790_11_1102 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275705<br>-105275725 | UAGAGGUGGCUCCCAUGAAG | 1100 |
| 54790_11_1105 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275719<br>-105275739 | AUUGGGUGGUAAUCUAGAGG | 1101 |
| 54790_11_1107 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275722<br>-105275742 | CAGAUUGGGUGGUAAUCUAG | 1102 |
| 54790_11_1111 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275733<br>-105275753 | UUUGGAUUGCUCAGAUUGGG | 1103 |
| 54790_11_1112 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275736<br>-105275756 | AUGUUUGGAUUGCUCAGAUU | 1104 |
| 54790_11_1113 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275737<br>-105275757 | CAUGUUUGGAUUGCUCAGAU | 1105 |

[0244]

|               |      |    |   |                              |                      |      |
|---------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|------|
| 54790_11_1120 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275751<br>-105275771 | CCAUUUUUAUAGUCCAUGUU | 1106 |
| 54790_11_1125 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275787<br>-105275807 | UAGUUAUGGAUUAUGUGAGA | 1107 |
| 54790_11_1129 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275801<br>-105275821 | CCGGAGCUGCACUGUAGUUA | 1108 |
| 54790_11_1133 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275820<br>-105275840 | AGAGAGCUGUUGAACAUGCC | 1109 |
| 54790_11_1144 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275848<br>-105275868 | CUCCUUGUUUUGGAGAUGCA | 1110 |
| 54790_11_1145 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275849<br>-105275869 | UCUCCUUGUUUUGGAGAUGC | 1111 |
| 54790_11_1148 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275858<br>-105275878 | GCAUGUCAUUCUCCUUGUUU | 1112 |
| 54790_11_1154 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275884<br>-105275904 | UGAUAAACCAUAGCUGUGU  | 1113 |
| 54790_11_1155 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275885<br>-105275905 | UUGAUAAACCAUAGCUGUG  | 1114 |
| 54790_11_1161 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275916<br>-105275936 | GUUCUAUCAUGGUUAAGAGC | 1115 |
| 54790_11_1165 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275927<br>-105275947 | GGACACAAGCAGUUCUAUCA | 1116 |
| 54790_11_1169 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275948<br>-105275968 | UUAUUUGUGUAAGCCUCCU  | 1117 |
| 54790_11_1175 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105275997<br>-105276017 | ACACCCUGGACUAGUGCCAA | 1118 |
| 54790_11_1176 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276011<br>-105276031 | CUGCACCAGAAGCCACACCC | 1119 |
| 54790_11_1182 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276081<br>-105276101 | ACGGCCACUCCCCAAUGUC  | 1120 |
| 54790_11_1186 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276100<br>-105276120 | UGACCCAUGAGUUGGAGCCA | 1121 |
| 54790_11_1188 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276108<br>-105276128 | AUGAGAAUUGACCCAUGAGU | 1122 |
| 54790_11_1200 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276157<br>-105276177 | GGGAUUCUUUAAAGGGGUUG | 1123 |
| 54790_11_1202 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276163<br>-105276183 | CCUAUUGGGAUUCUUUAAAG | 1124 |
| 54790_11_1203 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276164<br>-105276184 | UCCUAUUGGGAUUCUUUAAA | 1125 |
| 54790_11_1205 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276165<br>-105276185 | UUCCUAUUGGGAUUCUUUAA | 1126 |
| 54790_11_1207 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276177<br>-105276197 | CUGGUGGGGUGAUUCCUAUU | 1127 |
| 54790_11_1209 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276178<br>-105276198 | CCUGGUGGGGUGAUUCCUAU | 1128 |

[0245]

|               |      |    |   |                              |                      |      |
|---------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|------|
| 54790_11_1211 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276191<br>-105276211 | AGACGAGGGAGAUCUGGUG  | 1129 |
| 54790_11_1212 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276192<br>-105276212 | AAGACGAGGGAGAUCUGGU  | 1130 |
| 54790_11_1214 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276193<br>-105276213 | AAAGACGAGGGAGAUCUGG  | 1131 |
| 54790_11_1216 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276196<br>-105276216 | GUAAAAGACGAGGGAGAUC  | 1132 |
| 54790_11_1219 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276205<br>-105276225 | CUUAUGCUGGUAAGACGA   | 1133 |
| 54790_11_1221 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276206<br>-105276226 | UCUUAUGCUGGUAAGACG   | 1134 |
| 54790_11_1228 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276218<br>-105276238 | GCUCAUUAUGCUCUUAUGC  | 1135 |
| 54790_11_1230 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276240<br>-105276260 | CAAAGAGCCAAGCCAUGUUU | 1136 |
| 54790_11_1241 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276268<br>-105276288 | ACGGGCUUUUCAGCCAUUU  | 1137 |
| 54790_11_1246 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276286<br>-105276306 | ACACUCUCCUCUUUCUCAC  | 1138 |
| 54790_11_1247 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276287<br>-105276307 | CACACUCUCCUCUUUCUCA  | 1139 |
| 54790_11_1251 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276320<br>-105276340 | AUUUCUGAGGCACAUAGUCU | 1140 |
| 54790_11_1252 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276321<br>-105276341 | GAUUUCUGAGGCACAUAGUC | 1141 |
| 54790_11_1260 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276333<br>-105276353 | UUUUUGCCAUGGGAUUUCUG | 1142 |
| 54790_11_1263 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276343<br>-105276363 | CCGUUUCACUUUUUGCCAU  | 1143 |
| 54790_11_1265 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276344<br>-105276364 | CCCGUUUCACUUUUUGCCA  | 1144 |
| 54790_11_1269 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276369<br>-105276389 | GAAGUUUCAUGUGGCUCAGC | 1145 |
| 54790_11_1270 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276378<br>-105276398 | GUGGGCUCUGAAGUUUCAUG | 1146 |
| 54790_11_1273 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276396<br>-105276416 | UUGAUGAAACGCAGGUAAGU | 1147 |
| 54790_11_1274 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276397<br>-105276417 | CUUGAUGAAACGCAGGUAAG | 1148 |
| 54790_11_1277 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276404<br>-105276424 | CAAGAGACUUGAUGAAACGC | 1149 |
| 54790_11_1281 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276427<br>-105276447 | GGUCACGGACAUGGUCCUUU | 1150 |
| 54790_11_1282 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276436<br>-105276456 | GGAGUCUGUGGUCACGGACA | 1151 |

[0246]

|               |      |    |   |                              |                       |      |
|---------------|------|----|---|------------------------------|-----------------------|------|
| 54790_11_1284 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276442<br>-105276462 | UACUGUGGAGUCUGUGGUCA  | 1152 |
| 54790_11_1286 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276448<br>-105276468 | UGUAGUUACUGUGGAGUCUG  | 1153 |
| 54790_11_1288 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276457<br>-105276477 | AUAUGGAGAUGUAGUUACUG  | 1154 |
| 54790_11_1290 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276474<br>-105276494 | GUGACCCGAGUGAAGGCAUA  | 1155 |
| 54790_11_1294 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276481<br>-105276501 | AGGCCUGUGACCCGAGUGA   | 1156 |
| 54790_11_1297 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276501<br>-105276521 | UAUCAUAUAUAUCUGUUGUA  | 1157 |
| 54790_11_1300 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276527<br>-105276547 | GUGAGGUAACCAACAAAAGG  | 1158 |
| 54790_11_1301 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276528<br>-105276548 | AGUGAGGUAACCAACAAAAG  | 1159 |
| 54790_11_1303 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276529<br>-105276549 | AAGUGAGGUAACCAACAAA   | 1160 |
| 54790_11_1305 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276530<br>-105276550 | CAAGUGAGGUAACCAACAAA  | 1161 |
| 54790_11_1310 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276544<br>-105276564 | GGUUGUGGUCUUUUAAGUG   | 1162 |
| 54790_11_1312 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276559<br>-105276579 | UACUACUGACAGGUUGGUUG  | 1163 |
| 54790_11_1313 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276565<br>-105276585 | GAACUAUACUACUGACAGGU  | 1164 |
| 54790_11_1314 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276569<br>-105276589 | AUGAGAACUAUACUACUGAC  | 1165 |
| 54790_11_1331 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276646<br>-105276666 | CUUUUGUUGCUGGUGAGCUG  | 1166 |
| 54790_11_1334 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276656<br>-105276676 | AAGAUAAACCUCUUUUGUUGC | 1167 |
| 54790_11_1336 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276680<br>-105276700 | CCAGUGAAAAUUAAGUGCUA  | 1168 |
| 54790_11_1339 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276705<br>-105276725 | GAUGCCAUCUGUGACCACUU  | 1169 |
| 54790_11_1344 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276706<br>-105276726 | AGAUGCCAUCUGUGACCACU  | 1170 |
| 54790_11_1354 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276738<br>-105276758 | UCUUUUUGCAUAGAAUGCUU  | 1171 |
| 54790_11_1363 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276780<br>-105276800 | GUGUUUAAAAAUGUAAAUUG  | 1172 |
| 54790_11_1370 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276841<br>-105276861 | AGAGUUGUAAGCGGGGGGG   | 1173 |
| 54790_11_1371 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276842<br>-105276862 | UAGAGUUGUAAGCGGGGGGG  | 1174 |

[0247]

|               |      |    |   |                              |                       |      |
|---------------|------|----|---|------------------------------|-----------------------|------|
| 54790_11_1374 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276843<br>-105276863 | GUAGAGUUGUAAGCGGGGGG  | 1175 |
| 54790_11_1376 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276844<br>-105276864 | UGUAGAGUUGUAAGCGGGGGG | 1176 |
| 54790_11_1378 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276845<br>-105276865 | GUGUAGAGUUGUAAGCGGGG  | 1177 |
| 54790_11_1379 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276846<br>-105276866 | UGUGUAGAGUUGUAAGCGGG  | 1178 |
| 54790_11_1382 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276847<br>-105276867 | AUGUGUAGAGUUGUAAGCGG  | 1179 |
| 54790_11_1383 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276848<br>-105276868 | GAUGUGUAGAGUUGUAAGCG  | 1180 |
| 54790_11_1386 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276849<br>-105276869 | AGAUGUGUAGAGUUGUAAGC  | 1181 |
| 54790_11_1388 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276850<br>-105276870 | CAGAUGUGUAGAGUUGUAAG  | 1182 |
| 54790_11_1394 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276876<br>-105276896 | AAACUUGAUUUAUUAUAAAAG | 1183 |
| 54790_11_1406 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105276963<br>-105276983 | AUCAUAUAUUCAGCACCAGA  | 1184 |
| 54790_11_1440 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105277160<br>-105277180 | AUAGCAUCUUGAUGAUUAA   | 1185 |
| 54790_11_1444 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105277192<br>-105277212 | CCCCUAUUUAUUAAGGGCAC  | 1186 |
| 54790_11_1446 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105277198<br>-105277218 | AAGGUACCCCUAUUAUUCAA  | 1187 |
| 54790_11_1447 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105277199<br>-105277219 | AAAGGUACCCCUAUUAUUCA  | 1188 |
| 54790_11_1451 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105277217<br>-105277237 | UGAUAAAAACUUGAAUGAAA  | 1189 |
| 54790_11_1457 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105277246<br>-105277266 | AACUAAGCUUGUGUAAGAAU  | 1190 |
| 54790_11_1463 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105277293<br>-105277313 | ACUGGAUGAGCAAAAUCCAG  | 1191 |
| 54790_11_1469 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105277311<br>-105277331 | UUGUCCUACAAGGACUUCAC  | 1192 |
| 54790_11_1471 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105277321<br>-105277341 | AUAUCGUUUAUUGUCCUACA  | 1193 |
| 54790_11_1478 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105277432<br>-105277452 | UGUUCAAGUUGUCAAGCUU   | 1194 |
| 54790_11_1501 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105277563<br>-105277583 | AUUGCUCaucagcagaugca  | 1195 |
| 54790_11_1505 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105277591<br>-105277611 | UUAACUGGCUGUGUAAAAA   | 1196 |
| 54790_11_1507 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105277606<br>-105277626 | AGCCCCAUGGUGGAUUUAAC  | 1197 |

[0248]

|               |      |    |   |                              |                       |      |
|---------------|------|----|---|------------------------------|-----------------------|------|
| 54790_11_1509 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105277616<br>-105277636 | GAAUCCAGUAGCCCCAUGG   | 1198 |
| 54790_11_1512 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105277619<br>-105277639 | CUUGAAUCCAGUAGCCCCA   | 1199 |
| 54790_11_1517 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105277655<br>-105277675 | GCACCAGAAAACAUGUUUUG  | 1200 |
| 54790_11_1547 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105277827<br>-105277847 | UAUGAUCCAUAAAAUAGCAU  | 1201 |
| 54790_11_1553 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105277879<br>-105277899 | GUACAUAAUUAUCAACACAA  | 1202 |
| 54790_11_1558 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105277934<br>-105277954 | GCUCAAUCCUCUUGUAAAAG  | 1203 |
| 54790_11_1565 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105277966<br>-105277986 | CCUGUUUAUUAUCUUAUGC   | 1204 |
| 54790_11_1574 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105277996<br>-105278016 | UUUUAAACUGACAGAUUCACA | 1205 |
| 54790_11_1613 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278246<br>-105278266 | CAUUAUGAUUAUUUGUAGC   | 1206 |
| 54790_11_1621 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278304<br>-105278324 | UGUUGAGGUUAUAGACAAGU  | 1207 |
| 54790_11_1624 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278319<br>-105278339 | CUAUUGCCAAACUAGUGUUG  | 1208 |
| 54790_11_1630 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278373<br>-105278393 | AAGGACUUGGAAAAAAAAUGA | 1209 |
| 54790_11_1636 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278386<br>-105278406 | UAACAAUAAAAAAAAAGGACU | 1210 |
| 54790_11_1643 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278392<br>-105278412 | UUUUUUUAACAAUAAAAAA   | 1211 |
| 54790_11_1647 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278423<br>-105278443 | AGAAAUCAAGUAUUGAAAAA  | 1212 |
| 54790_11_1658 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278470<br>-105278490 | CCUGAAUUUUUAGAACAAAA  | 1213 |
| 54790_11_1667 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278513<br>-105278533 | ACAGGUGACAUGUUGGCAUA  | 1214 |
| 54790_11_1669 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278514<br>-105278534 | CACAGGUGACAUGUUGGCAU  | 1215 |
| 54790_11_1674 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278520<br>-105278540 | CAUAAACACAGGUGACAUGU  | 1216 |
| 54790_11_1675 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278531<br>-105278551 | CAACAAUUUUACAUAAACAC  | 1217 |
| 54790_11_1682 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278589<br>-105278609 | AGAAGGGAUUCAAAAUAAA   | 1218 |
| 54790_11_1683 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278590<br>-105278610 | UAGAAGGGAUUCAAAAUAAA  | 1219 |
| 54790_11_1685 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278605<br>-105278625 | CAUGUACAAGUAAAAUAGAA  | 1220 |

[0249]

|               |      |    |   |                              |                      |      |
|---------------|------|----|---|------------------------------|----------------------|------|
| 54790_11_1687 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278606<br>-105278626 | ACAUGUACAAGUAAAAUAGA | 1221 |
| 54790_11_1733 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278813<br>-105278833 | GAGAGUUACAAGUAGUCUC  | 1222 |
| 54790_11_1739 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278855<br>-105278875 | UAUGUACCUUCAGUGAUUAC | 1223 |
| 54790_11_1746 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278880<br>-105278900 | CUGUUUAAGGGAAGUCCACA | 1224 |
| 54790_11_1749 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278892<br>-105278912 | GUAGGUGUUUGCCUGUUUAA | 1225 |
| 54790_11_1751 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278893<br>-105278913 | UGUAGGUGUUUGCCUGUUUA | 1226 |
| 54790_11_1754 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278910<br>-105278930 | CUGUUGCACACCAUACCUGU | 1227 |
| 54790_11_1758 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105278953<br>-105278973 | UAGUAAGCAAAAAUGUAUUU | 1228 |
| 54790_11_1768 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105279007<br>-105279027 | AUUUGACCAAUAAAACCCAA | 1229 |
| 54790_11_1784 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105279084<br>-105279104 | UUUUGGAAAUGUUUGCAAAU | 1230 |
| 54790_11_1789 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105279101<br>-105279121 | GUAAGCAAAGCAAACAUUUU | 1231 |
| 54790_11_1792 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105279127<br>-105279147 | CAAAAAACAUUAAAAUCAUG | 1232 |
| 54790_11_1796 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105279154<br>-105279174 | AUGUUUGGGGCUAGAUAUUA | 1233 |
| 54790_11_1797 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105279167<br>-105279187 | AUGUAGUAAUCAAUGUUUG  | 1234 |
| 54790_11_1798 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105279168<br>-105279188 | CAUGUAGUAAUCAAUGUUU  | 1235 |
| 54790_11_1800 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105279169<br>-105279189 | ACAUGUAGUAAUCAAUGUU  | 1236 |
| 54790_11_1803 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105279212<br>-105279232 | CAGAAAUCAAAUUAAGAA   | 1237 |
| 54790_11_1809 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105279240<br>-105279260 | GCAGUUUAACAAAUGACAGU | 1238 |
| 54790_11_1814 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105279266<br>-105279286 | ACUAUACUCCUGUUCUUGU  | 1239 |
| 54790_11_1832 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105279376<br>-105279396 | CAUUCAUUCUAAACUGAGGC | 1240 |
| 54790_11_1833 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105279380<br>-105279400 | CUUCCAUUCAUUCUAAACUG | 1241 |
| 54790_11_1841 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105279449<br>-105279469 | CUCAGAAGCAUUUCAAGUA  | 1242 |
| 54790_11_1877 | TET2 | 엑손 | - | chr4:105279748<br>-105279768 | AACACUCACAUAGCAUUAUC | 1243 |

[0250]

[0251]

TALEN 유전자 편집 시스템

[0252]

TALEN은 TAL 이펙터 DNA 결합 도메인을 DNA 절단 도메인에 융합시킴으로써 인공적으로 생산된다. 전사 활성화 제-유사 이펙터 (TALE)는 HLA 또는 TCR 유전자의 부분을 포함하는 임의의 목적하는 DNA 서열에 결합하도록 조작될 수 있다. 조작된 TALE를 DNA 절단 도메인과 조합함으로써, HLA 또는 TCR 서열을 포함하는 임의의 목적하는 DNA 서열에 특이적인 제한 효소가 생산될 수 있다. 이들은 이어서 세포 내로 도입될 수 있으며, 여기서 이들은 게놈 편집을 위해 사용될 수 있다. 문헌 [Boch (2011) Nature Biotech. 29: 135-6; 및 Boch et al. (2009) Science 326: 1509-12; Moscou et al. (2009) Science 326: 3501].

[0253]

TALE는 크산토모나스(Xanthomonas) 박테리아에 의해 분비되는 단백질이다. DNA 결합 도메인은 제12 및 제13 아미노산을 제외하고, 반복된, 고도로 보존된 33-34개 아미노산 서열을 함유한다. 이들 2개의 위치는 고도로 가변적이고, 이는 특정한 뉴클레오타이드 인식과의 강한 상관관계를 나타낸다. 이들은 따라서 목적하는 DNA 서열에 결합하도록 조작될 수 있다.

[0254]

TALEN을 생산하기 위해, TALE 단백질은 야생형 또는 돌연변이된 FokI 엔도뉴클레아제인 뉴클레아제 (N)에 융합된다. TALEN에서의 사용을 위해 FokI에의 여러 돌연변이가 이루어졌고; 이들은 예를 들어, 절단 특이성 또는 활성을 개선시킨다. 문헌[Cermak et al. (2011) Nucl. Acids Res. 39: e82; Miller et al. (2011) Nature

Biotech. 29: 143-8; Hockemeyer et al. (2011) Nature Biotech. 29: 731-734; Wood et al. (2011) Science 333: 307; Doyon et al. (2010) Nature Methods 8: 74-79; Szczepek et al. (2007) Nature Biotech. 25: 786-793; 및 Guo et al. (2010) J. Mol. Biol. 200: 96].

- [0255] FokI 도메인은 이량체로서 기능하며, 적절한 배향 및 간격으로 표적 게놈 내의 부위에 대해 고유한 DNA 결합 도메인을 갖는 2개의 구축물을 필요로 한다. TALE DNA 결합 도메인과 FokI 절단 도메인 사이의 아미노산 잔기의 수 및 2개의 개별 TALEN 결합 부위 사이의 염기의 수 둘 다는 높은 수준의 활성을 달성하는 데 중요한 파라미터인 것으로 보인다. 문헌 [Miller et al. (2011) Nature Biotech. 29: 143-8].
- [0256] Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, TALEN은 이중-가닥 파괴 (DSB)를 생산하기 위해 세포 내에서 사용될 수 있다. 돌연변이는 복구 메커니즘이 비-상동 말단 연결을 통해 파괴를 부적절하게 복구하는 경우에 파괴 부위에 도입될 수 있다. 예를 들어, 부적절한 복구는 프레임 시프트 돌연변이를 도입할 수 있다. 대안적으로, 외래 DNA, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어, CAR을 코딩하는 DNA가 TALEN과 함께 세포 내로 도입될 수 있으며; 외래 DNA의 서열 및 염색체 서열에 따라, 이러한 과정은 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은, CAR을 코딩하는 DNA를 TALEN에 의해 표적화된 부위에 또는 그 근처에 통합시키기 위해 사용될 수 있다. 본원에, 실시예에 제시된 바와 같으나, 이론에 얽매이지는 않고, 이러한 통합은 CAR의 발현 뿐만 아니라 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 유전자의 파괴를 일으킬 수 있다. 이러한 외래 DNA 분자는 본원에서 "주형 DNA"로 지칭된다. 실시양태에서, 주형 DNA는 분자 또는 관심 분자를 코딩하는 (예를 들어, 본원에 기재된 CAR을 코딩하는) 주형 DNA의 핵산에 대해 5', 그에 대해 3', 또는 그에 대해 5' 및 3' 둘 다인 상동성 아암을 추가로 포함하며, 여기서 상기 상동성 아암은 표적 서열을 플랭킹하는 게놈 DNA 서열에 상보적이다.
- [0257] Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2에서의 서열에 특이적인 TALEN은 모듈 성분을 사용하는 다양한 반응식을 포함한, 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 구축될 수 있다. 문헌 [Zhang et al. (2011) Nature Biotech. 29: 149-53; Geibler et al. (2011) PLoS ONE 6: e19509]; US 8,420,782; US 8,470,973 (그의 내용 전문이 본원에 참조로 포함됨).
- [0258] Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2를 억제하기 위한 아연 핑거 뉴클레아제
- [0259] "ZFN" 또는 "아연 핑거 뉴클레아제"는 목적하는 핵산 서열, 예를 들어, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 하나 이상의 핵산을 변형, 예를 들어, 결실시키기 위해 사용될 수 있는, 인공 뉴클레아제인 아연 핑거 뉴클레아제를 지칭한다.
- [0260] TALEN처럼, ZFN은 DNA-결합 도메인에 융합된 FokI 뉴클레아제 도메인 (또는 그의 유도체)을 포함한다. ZFN의 경우에, DNA-결합 도메인은 1개 이상의 아연 핑거를 포함한다. 문헌 [Carroll et al. (2011) Genetics Society of America 188: 773-782; 및 Kim et al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 1156-1160].
- [0261] 아연 핑거는 1개 이상의 아연 이온에 의해 안정화된 작은 단백질 구조적 모티프다. 아연 핑거는 예를 들어 Cys2His2를 포함할 수 있고, 대략 3-bp 서열을 인식할 수 있다. 기지의 특이성의 다양한 아연 핑거가 조합되어 약 6, 9, 12, 15 또는 18-bp 서열을 인식하는 다중-핑거 폴리펩티드를 생산할 수 있다. 파지 디스플레이, 효모 1-하이브리드 시스템, 박테리아 1-하이브리드 및 2-하이브리드 시스템, 및 포유동물 세포를 포함한, 특정한 서열을 인식하는 아연 핑거 (및 그의 조합)를 생성하기 위한 다양한 선택 및 모듈 어셈블리 기술이 이용가능하다.
- [0262] TALEN처럼, ZFN은 DNA를 절단하기 위해 이량체화되어야 한다. 따라서, 한 쌍의 ZFN이 비-회문식 DNA 부위를 표적화하기 위해 요구된다. 2개의 개별 ZFN은 DNA의 대향하는 가닥에 결합해야 하고, 그의 뉴클레아제는 적절하게 이격된다. 문헌 [Bitinaite et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 10570-5].
- [0263] 또한 TALEN처럼, ZFN은 DNA에, 부적절하게 복구되는 경우에 프레임-시프트 돌연변이를 생성할 수 있는 이중-가닥 파괴를 생성할 수 있으며, 이는 세포 내 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 발현 및 양의 감소를 일으킨다. ZFN은 또한 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 유전자를 돌연변이시키거나, 또는 CAR을 코딩하는 핵산을 표적화된 서열에 또는 그 근처의 부위에 도입하기 위해 상동 재조합과 함께 사용될 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, CAR을 코딩하는 핵산은 주형 DNA의 일부로서 도입될 수 있다. 실시양태에서, 주형 DNA는 분자 또는 관심 분자를 코딩하는 (예를 들어, 본원에 기재된 CAR을 코딩하는) 주형 DNA의 핵산에 대해 5', 그에 대해 3', 또는 그에 대해 5' 및 3' 둘 다인 상동성 아암을 추가로 포함하며, 여기서 상기 상동성 아암은 표적 서열을 플랭킹하는 게놈 DNA 서열에 상보적이다.
- [0264] Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 유전자에서의 서열에 특이적인 ZFN이 관련 기술분



야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 구축될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Provati (2011) Nature Med. 18: 807-815; Torikai (2013) Blood 122: 1341-1349; Cathomen et al. (2008) Mol. Ther. 16: 1200-7; 및 Guo et al. (2010) J. Mol. Biol. 400: 96]; 미국 특허 공개 2011/0158957; 및 미국 특허 공개 2012/0060230 (그의 내용 전문이 본원에 참조로 포함됨)을 참조한다. 실시양태에서, ZFN 유전자 편집 시스템은 또한 ZFN 유전자 편집 시스템, 예를 들어, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2에 표적화된 ZFN 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 성분을 코딩하는 핵산을 포함할 수 있다.

[0265] 이론에 얽매이지는 않지만, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2를 표적화하는 유전자 편집 시스템 (예를 들어, CRISPR/Cas 유전자 편집 시스템)의 사용이, 예를 들어, 말단절단된 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 발현을 일으키는 편집 사건을 유발함으로써, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 하나 이상의 기능을 억제하게 할 수 있는 것으로 여겨진다. 다시, 이론에 얽매이지는 않지만, 이러한 말단절단된 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 단백질은 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 하나 이상의 기능 (예를 들어, 스캐폴딩 기능)을 보존하는 한편, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 하나 이상의 다른 기능 (예를 들어, 촉매 기능)을 억제할 수 있고, 그에 따라, 바람직할 수 있다. Tet 유전자, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 유전자, 예를 들어, Tet2 유전자의 후기 엑손 또는 인트론을 표적화하는 유전자 편집 시스템이 이와 관련하여 특히 바람직할 수 있다. 한 측면에서, 본 발명의 유전자 편집 시스템 Tet 억제제, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 억제제, 예를 들어, Tet2 억제제는 tet 유전자의 후기 엑손 또는 인트론을 표적화한다. 한 측면에서, 본 발명의 유전자 편집 시스템 Tet 억제제, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 억제제, 예를 들어, Tet2 억제제는 엑손 8의 하류의 엑손 또는 인트론을 표적화한다. 한 측면에서, 유전자 편집 시스템 Tet 억제제, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 억제제, 예를 들어, Tet2 억제제는 tet2 유전자의 엑손 8 또는 엑손 9, 예를 들어, 엑손 9를 표적화한다.

[0266] 이론에 얽매이지는 않지만, Tet 유전자, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 유전자, 예를 들어, Tet2 유전자의 초기 엑손 또는 인트론을 표적화하는 것, 예를 들어, 유전자 생성물이 발현되지 않거나, 또는 완전히 비-기능적인 유전자 생성물이 발현되도록, 표적화된 유전자에 조기 정지 코돈을 도입하는 것이 또한 다른 실시양태에서 바람직할 수 있다. Tet 유전자, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 유전자, 예를 들어, Tet2 유전자의 초기 엑손 또는 인트론을 표적화하는 유전자 편집 시스템이 이와 관련하여 특히 바람직할 수 있다. 한 측면에서, 본 발명의 유전자 편집 시스템 Tet 억제제, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 억제제, 예를 들어, Tet2 억제제는 tet 유전자의 초기 엑손 또는 인트론을 표적화한다. 한 측면에서, 본 발명의 유전자 편집 시스템 Tet 억제제, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 억제제, 예를 들어, Tet2 억제제는 엑손 4의 상류 엑손 또는 인트론을 표적화한다. 실시양태에서, 유전자 편집 시스템 Tet 억제제, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 억제제, 예를 들어, Tet2 억제제는 tet2 유전자의 엑손 1, 엑손 2, 또는 엑손 3, 예를 들어, 엑손 3을 표적화한다.

[0267] 이론에 얽매이지는 않지만, tet (예를 들어, tet2 유전자)의 하나 이상의 이소형에 특이적이거나 tet (예를 들어, tet2)의 하나 이상의 다른 이소형에는 영향을 미치지 않는 Tet 유전자, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 유전자, 예를 들어, Tet2 유전자의 서열을 표적화하는 것이 또한 다른 실시양태에서 바람직할 수 있다. 실시양태에서, 촉매 도메인을 함유하는 tet의 이소형 (예를 들어, tet2)을 특이적으로 표적화하는 것이 바람직할 수 있다.

[0268] Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 억제제인 dsRNA, 예를 들어, siRNA 또는 shRNA

[0269] 본 발명에 따르면, 이중 가닥 RNA ("dsRNA"), 예를 들어, siRNA 또는 shRNA는 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 억제제로서 사용될 수 있다. 상기 dsRNA Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 억제제를 코딩하는 핵산의 용도가 또한 본 발명에 의해 고려된다.

[0270] 한 실시양태에서, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 억제제는 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2를 코딩하는 핵산, 예를 들어, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2를 코딩하는 게놈 DNA 또는 mRNA에 특이적인 핵산, 예를 들어, dsRNA, 예를 들어, siRNA 또는 shRNA이다.

[0271] 본 발명의 측면은 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 핵산 서열 (예를 들어, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2를 코딩하는 게놈 DNA 또는 mRNA)의 서열에 상보적 (예를 들어, 100% 상보적)인 적어도 15개 인접 뉴클레오타이드, 예를 들어, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23,

24 또는 25개 인접 뉴클레오타이드, 예를 들어, 21개 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 dsRNA, 예를 들어, siRNA 또는 shRNA를 포함하는 조성물을 제공한다. 실시양태에서, 적어도 15개 인접 뉴클레오타이드, 예를 들어, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개 인접 뉴클레오타이드, 예를 들어, 21개 인접 뉴클레오타이드는 표 4에 열거되는 shRNA의 표적 서열 또는 Tet2 shRNA를 코딩하는 핵산의 인접 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 표적 서열 및/또는 shRNA 분자가 DNA로서 제시되나, 이들 서열을 표적화하거나 또는 이들 서열을 포함하는 dsRNA 작용제는 RNA, 또는 본원에 개시되고/거나 관련 기술분야에 공지된 뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드 또는 대체물 중 어느 것일 수 있으며, 단 분자는 여전히 RNA 간섭을 매개할 수 있다는 것이 이해된다.

[0272] 한 실시양태에서, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 코딩하는 핵산 분자는 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 발현을 억제하는 dsRNA 분자가 CAR-발현 세포 내에서 발현되도록 프로모터, 예를 들어 H1- 또는 U6-유래된 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 예를 들어, 문헌 [Tiscornia G., "Development of Lentiviral Vectors Expressing siRNA," Chapter 3, in Gene Transfer: Delivery and Expression of DNA and RNA (eds. Friedmann and Rossi). Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, USA, 2007; Brummelkamp TR, et al. (2002) Science 296: 550-553; Miyagishi M, et al. (2002) Nat. Biotechnol. 19: 497-500]을 참조한다. 한 실시양태에서, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 코딩하는 핵산 분자는 CAR의 성분, 예를 들어 모든 성분을 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 동일한 벡터, 예를 들어 렌티바이러스 벡터 상에 존재한다. 이러한 실시양태에서, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2를 억제하는 dsRNA 분자를 코딩하는 핵산 분자는 CAR의 성분, 예를 들어 모든 성분을 코딩하는 핵산에 5'-또는 3'-로 벡터, 예를 들어 렌티바이러스 벡터 상에 위치한다. Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 코딩하는 핵산 분자는 CAR의 성분, 예를 들어 모든 성분을 코딩하는 핵산과 동일하거나 또는 상이한 방향으로 전사될 수 있다. 한 실시양태에서, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 코딩하는 핵산 분자는 CAR의 성분, 예를 들어 모든 성분을 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 벡터 이외의 벡터 상에 존재한다. 한 실시양태에서, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 코딩하는 핵산 분자는 CAR-발현 세포 내에서 일시적으로 발현된다. 한 실시양태에서 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 코딩하는 핵산 분자는 CAR-발현 세포의 계층 내로 안정적으로 통합된다.

[0273] shRNA 서열을 코딩하는 핵산 서열의 예가 하기에 제공된다. 표적 서열은 Tet2 게놈 DNA (또는 주위 DNA) 내의 서열을 지칭한다. Tet2 shRNA를 코딩하는 핵산은 본 발명에 유용한 shRNA 분자를 코딩한다. 실시양태에서, Tet2 억제제는 하기에 열거되는 표적 서열에 특이적이거나, 또는 그의 mRNA 상보체에 특이적인 siRNA 또는 shRNA이다. 실시양태에서, Tet2 억제제는 하기 표 4의 Tet2 shRNA를 코딩하는 핵산에 의해 코딩된 shRNA이다. 실시양태에서, Tet2 억제제는 예를 들어, Tet2 shRNA가 생산되도록 U6 또는 H1 프로모터의 제어 하에 있는, 하기 표 4의 Tet2 shRNA를 코딩하는 핵산을 포함하는 핵산이다. 실시양태에서, 본 발명은 shRNA의 표적 서열, 예를 들어, 표 4의 shRNA 중 어느 것의 shRNA의 표적 서열의 RNA 유사체 (즉, U 핵산 잔기로 대체된 모든 T 핵산 잔기)인 서열을 포함하는 siRNA 또는 shRNA를 제공한다.

[0274] 표 4

|      | SHRNA_명칭                                  | shRNA의 표적 서열                             | Tet2 shRNA를 코딩하는 핵산                                                                                                                                     |
|------|-------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TET2 | TET2-3838_76472_삽입물 (TET2 shRNA #1)       | CACATGGCGTTTATCCAGAAT (SEQ ID NO: 1244)  | CACATGGCGTTTATCCAGAATCTCGAGATTCTGGATAAACGCCATGTGTTTTTTGAATTCGCACCAGCAGCGCTACGCACACACAGTACACACACTGACGTTTCGCCGTCTTC (SEQ ID NO: 1253)                     |
| TET2 | TET2_NM_017628.4_25616_컨셉 (TET2 shRNA #2) | CAGATGCACAGGC CAATTAAG (SEQ ID NO: 1245) | GAAGACGCACCGGCAGATGTACAGGCTAATTAAGGTTAATATTCATAGCCTTAATTGGCCTGTGCATCTGTTTTTTGAA TTCGCACCAGCAGCTACGCAACACGTCAACCAAGTGTCAAGTGTTCGCCGT (SEQ ID NO: 1254)   |
| TET2 | TET2_NM_017628.4_25625_컨셉 (TET2 shRNA #3) | GAGCTGCTGAATTCACTAGA (SEQ ID NO: 1246)   | GAAGACGCACCGGGAGCTGCTGAAT TCAATTAGAGTTAATATTCATAGCTCTAGTTGAATTCAGCAGCTCTTTTTTGAATTCGCACCAGCAGCTACGCATGCA GTCAACCAAGTGTCAACCAATTCGCCGT (SEQ ID NO: 1255) |
| TET2 | TET2-6571_76471_표적 (TET2 shRNA #4)        | CAGATCGCCATAA CATAAATA (SEQ ID NO: 1247) | CAGATCGCCATAACATAAAATACTCGA GTATTTATGTTATGGCGATCTGTTTTT TGAATTCGCACCAGCAGCTACGCATGACCAGTACACACTGCATGTTTCGCGTCTTC (SEQ ID NO: 1256)                      |
| TET2 | TET2_NM_017628.4_25619_표적 (TET2 shRNA #5) | GACCATGGAGCAGCATCTGAA (SEQ ID NO: 1248)  | GAAGACGCACCGGGACCATGGAGTAGCATTTGAAGTTAATATTCATAGCTTCAGATGCTGCTCCATGGTCTTTTTTGAATTCGCACCAGCAGCTACGCATGGTGTCAACCAAGTGTCAAGTGTTCGCCGT (SEQ ID NO: 1257)    |
| TET2 | TET2 shRNA #6                             | GCCAAGTCATTATT TGACCAT (SEQ ID NO: 1249) | GCCAAGTCATTATTTGACCATCTCGA GATGGTCAAATAATGACTTGGCTTTT TTGA (SEQ ID NO: 1258)                                                                            |
| TET2 | TET2 shRNA #7                             | CCTCAGAGATATT GTGGGTTT (SEQ ID NO: 1250) | CCTCAGAGATATTGTGGGTTTCTCGA GAAACCCACAATATCTCTGAGGTTTT TTGA (SEQ ID NO: 1259)                                                                            |
| TET2 | TET2 shRNA #8                             | GGGTAAGCCAAGA AAGAAA (SEQ ID NO: 1251)   | GGGTAAGCCAAGAAAGAAACTCGAG TTTCTTTCTTGGCTTACCCTTTTTTGA (SEQ ID NO: 1260)                                                                                 |
| TET2 | TET2 8 컨 (TET2 shRNA #9)                  | GGGTAAGCCAAGA AAGAAA (SEQ ID NO: 1252)   | GAAGACGCACCGGGGGTAAGCCAAG AAAGAAAGTTAATATTCATAGCTTTC TTTCTTGGCTTACCCTTTTTTGAATTC GCACCAGCAGCTACGCAACACGTCA ACCAGTGTCAAGTGTTCGCCGT (SEQ ID NO: 1261)     |

[0275]

[0276]

Tet2의 추가의 dsRNA 억제제, 예를 들어, shRNA 및 siRNA 분자는 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 및 본원에 기재된 바와 같이 설계되고 시험될 수 있다. 실시양태에서, dsRNA Tet2 억제제, 예를 들어, shRNA 또는 siRNA는 서열식별번호: 1358의 서열을 표적화한다. 실시양태에서, dsRNA Tet2 억제제, 예를 들어, shRNA 또는 siRNA는 서열식별번호: 1359의 서열을 표적화한다. 실시양태에서, dsRNA Tet2 억제제, 예를 들어, shRNA 또는 siRNA는 서열식별번호: 1360의 서열을 표적화한다. 실시양태에서, dsRNA Tet2 억제제, 예를 들어, shRNA 또는 siRNA는 서열식별번호: 1361의 서열을 표적화한다. 실시양태에서, dsRNA Tet2 억제제, 예를 들어, shRNA 또는 siRNA는 서열식별번호: 1362의 서열을 표적화한다. 실시양태에서, dsRNA Tet2 억제제, 예를 들어, shRNA 또는 siRNA는 서열식별번호: 1363을 표적화한다. 실시양태에서, dsRNA Tet2 억제제, 예를 들어, shRNA 또는 siRNA는 Tet2를 코딩하는 mRNA의 서열을 표적화한다.

[0277]

실시양태에서, 억제제는 상기 실시양태 중 어느 것의 dsRNA Tet2 억제제, 예를 들어, shRNA 또는 siRNA를 코딩하는 핵산, 예를 들어, DNA이다. 실시양태에서, 핵산, 예를 들어, DNA는 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 벡터, 예를 들어, 임의의 통상적인 발현 시스템, 예를 들어, 렌티바이러스 벡터 상에 배치된다.

[0278]

이론에 얽매이지는 않지만, tet (예를 들어, tet2)의 하나 이상의 이소형에 특이적이거나 tet (예를 들어, tet2)

의 하나 이상의 다른 이소형에 영향을 미치지 않는 (예를 들어, 고유한 스플라이스 접합부를 표적화하거나, 또는 tet의 하나 이상의 이소형, 예를 들어, tet2에 존재하나, tet의 하나 이상의 다른 이소형, 예를 들어, tet2에는 존재하지 않는 도메인을 표적화함으로 인함), Tet mRNA, 예를 들어, Tet1, Tet2, 및/또는 Tet3 유전자, 예를 들어, Tet2 mRNA의 서열을 표적화하는 dsRNA TET 억제제 (예를 들어, siRNA 또는 shRNA). 실시양태에서, 촉매 도메인을 함유하는 tet (예를 들어, tet2)의 이소형을 특이적으로 표적화하는 것이 바람직할 수 있다.

[0279] 소분자

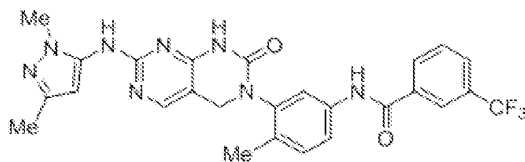
[0280] Tet 억제제

[0281] 실시양태에서, Tet 억제제는 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 발현 및/또는 기능을 억제하는 소분자이다.

[0282] Tet2 억제제

[0283] 실시양태에서, Tet2 억제제는 Tet2 발현 및/또는 기능을 억제하는 소분자이다. 예를 들어, 본 발명에 따른 Tet2 억제제는 2-히드록시글루타레이트 (CAS #2889-31-8)이다.

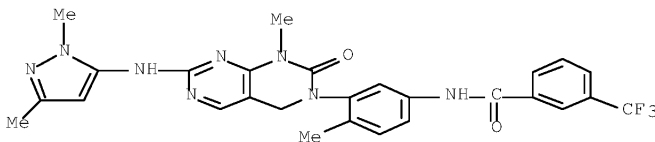
[0284] 또 다른 예에서, 본 발명에 따른 Tet2 억제제는 하기 구조를 갖는다:



플루리포틴 SC1

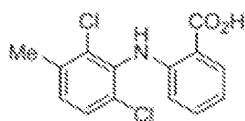
[0285]

[0286] 또 다른 예에서, 본 발명에 따른 Tet2 억제제는 N-[3-[7-(2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일아미노)-1-메틸-2-옥소-1,4-디히드로-2H-피리미도[4,5-d]피리미딘-3-일]-4-메틸페닐]-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드 (CAS #839707-37-8)이고, 하기 구조를 갖는다:



[0287]

[0288] 또 다른 예에서, 본 발명에 따른 Tet2 억제제는 2-[(2,6-디클로로-3-메틸페닐)아미노]벤조산 (CAS # 644-62-2)이고, 하기 구조를 갖는다:



메클로페남산

[0289]

[0290] 실시양태에서, 본 발명의 Tet2 억제제는 임의의 상기 제약상 허용되는 염이다.

[0291] HDAC 억제제

[0292] 임의의 공지된 HDAC 억제제가 본 발명에 따라 사용될 수 있다. HDAC 억제제의 비제한적 예는 보리노스타트 (졸린자(Zolinza)®); 로미렙신 (이스토닥스(Istodax)®); 트리코스타틴 A (TSA); 옥삼플라틴; 보리노스타트 (졸린자®, 수베로일아닐리드 히드록삼산); 피록사미드 (수베로일-3-아미노피리딘아미드 히드록삼산); 트라포신 A (RF-1023A); 트라포신 B (RF-10238); 시클로[(αS,2S)-α-아미노-η-옥소-2-옥시란옥타노일-0-메틸-D-티로실-L-이소류실-L-프롤릴] (Cy1-1); 시클로[(αS,2S)-α-아미노-η-옥소-2-옥시란옥타노일-0-메틸-D-티로실-L-이소류실-(2S)-2-피페리딘카르보닐] (Cy1-2); 시클릭[L-알라닐-D-알라닐-(2S)-η-옥소-L-α-아미노옥시란옥타노일-D-프롤릴] (HC-독소); 시클로[(αS,2S)-α-아미노-η-옥소-2-옥시란옥타노일-D-페닐알라닐-L-류실-(2S)-2-피페리딘카르보닐] (WF-3161); 클라미도신 ((S)-시클릭(2-메틸알라닐-L-페닐알라닐-D-프롤릴-η-옥소-L-α-아미노옥시란옥타노일); 아피시딘 (시클로(8-옥소-L-2-아미노데카노일-1-메톡시-L-트립토판-L-이소류실-D-2-피페리딘카르보닐); 로미렙신 (이스토닥스®, FR-901228); 4-페닐부티레이트; 스피루코스타틴 A; 밀프로인 (발프로산); 엔

티노스타트 (MS-275, N-(2-아미노페닐)-4-[N-(피리딘-3-일-메톡시카르보닐)-아미노-메틸]-벤즈아미드); 테퓨데신 (4,5:8,9-디안히드로-1,2,6,7,11-펜타데옥시-D-트레오-D-이도-운데카-1,6-디에니톨); 4-(아세틸아미노)-N-(2-아미노페닐)-벤즈아미드 (CI-994로도 공지됨); N1-(2-아미노페닐)-N8-페닐-옥탄디아미드 (BML-210으로도 공지됨); 4-(디메틸아미노)-N-(7-(히드록시아미노)-7-옥소헵틸)벤즈아미드 (M344로도 공지됨); (E)-3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)(2-히드록시에틸)아미노)-메틸)페닐)-N-히드록시아크릴아미드 (NVP-LA0824); 파노비노스타트 (페리다크(Farydak)®); 모세티노스타트, 및 벨리노스타트를 포함한다.

[0293] 단백질

[0294] 우성 음성 Tet2

[0295] 본 발명에 따르면, 우성 음성 Tet2 이소형, 및 상기 우성 음성 Tet2를 코딩하는 핵산은 Tet2 억제제로서 사용될 수 있다. 실시양태에서, 우성 음성 Tet2는 Tet2의 촉매 기능이 결여되어 있다. 우성 음성 Tet2의 예는 서열식별번호: 1357의 넘버링에 따라, 돌연변이 R1261G를 갖는 서열식별번호: 1357을 포함하거나 또는 이로 이루어진 단백질이다. 우성 음성 Tet2의 예는 서열식별번호: 1357의 넘버링에 따라, 돌연변이 R1262A를 갖는 서열식별번호: 1357을 포함하거나 또는 이로 이루어진 단백질이다. 우성 음성 Tet2의 예는 서열식별번호: 1357의 넘버링에 따라, 돌연변이 S1290A를 갖는 서열식별번호: 1357을 포함하거나 또는 이로 이루어진 단백질이다. 우성 음성 Tet2의 예는 서열식별번호: 1357의 넘버링에 따라, GGSGGS (서열식별번호: 67)에 돌연변이 WSMYYN (서열식별번호: 1357의 아미노산 1291-1296)을 갖는 서열식별번호: 1357을 포함하거나 또는 이로 이루어진 단백질이다. 우성 음성 Tet2의 예는 서열식별번호: 1357의 넘버링에 따라, 돌연변이 M1293A 및 Y1294A를 갖는 서열식별번호: 1357을 포함하거나 또는 이로 이루어진 단백질이다. 우성 음성 Tet2의 예는 서열식별번호: 1357의 넘버링에 따라, 돌연변이 Y1295A를 갖는 서열식별번호: 1357을 포함하거나 또는 이로 이루어진 단백질이다. 우성 음성 Tet2의 예는 서열식별번호: 1357의 넘버링에 따라, 돌연변이 S1303N을 갖는 서열식별번호: 1357을 포함하거나 또는 이로 이루어진 단백질이다. 우성 음성 Tet2의 예는 서열식별번호: 1357의 넘버링에 따라, 돌연변이 H1382Y를 갖는 서열식별번호: 1357을 포함하거나 또는 이로 이루어진 단백질이다. 우성 음성 Tet2의 예는 서열식별번호: 1357의 넘버링에 따라, 돌연변이 D1384A를 갖는 서열식별번호: 1357을 포함하거나 또는 이로 이루어진 단백질이다. 우성 음성 Tet2의 예는 서열식별번호: 1357의 넘버링에 따라, 돌연변이 D1384V를 갖는 서열식별번호: 1357을 포함하거나 또는 이로 이루어진 단백질이다. 실시양태에서, 우성 음성 Tet2는 임의의 상기 언급된 돌연변이의 조합을 포함할 수 있다. 이러한 돌연변이는 예를 들어, 문헌 [Chen et al., Nature, 493:561-564 (2013); Hu et al., Cell, 155:1545-1555 (2013)]에 추가적으로 기재되어 있으며, 이는 그의 내용 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0296] 우성 음성 Tet2 결합 파트너

[0297] 이론에 얽매이지는 않지만, Tet2는 하나 이상의 HDAC, 예를 들어, 면역 이펙터 세포에서, 예를 들어, T 세포에서 발현된 하나 이상의 HDAC와 상호작용, 예를 들어, 결합하고, 이러한 Tet2:HDAC 복합체는 세포에서 Tet2 활성화에 기여할 수 있는 것으로 여겨진다. 실시양태에서, 본 발명의 Tet2 억제제는 우성 음성 Tet2 결합 파트너, 예를 들어, 우성 음성 Tet2-결합 HDAC이다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 Tet2 억제제는 우성 음성 Tet2 결합 파트너, 예를 들어, 우성 음성 Tet2-결합 HDAC를 코딩하는 핵산을 포함한다.

[0298] Tet2 억제제를 코딩하는 벡터

[0299] 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명은 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 억제제, 예컨대 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 유전자 편집 시스템, shRNA 또는 siRNA 억제제 또는 우성 음성 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같음)를 코딩하는, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 벡터를 제공한다.

[0300] 예를 들어, CAR을 추가로 포함하는 실시양태에서, 핵산은 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CAR을 코딩하는 서열을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2 억제제를 코딩하는 핵산 서열을 포함하고 본원에 기재된 CAR 분자를 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 벡터를 제공한다. 실시양태에서, 핵산 서열은 개별 벡터 상에 배치된다. 다른 실시양태에서, 2개 이상의 핵산 서열은 동일한 프레임으로 단일 폴리펩티드 쇄로서 단일 핵산 분자에 의해 코딩된다. 이러한 측면에서, 2개 이상의 CAR은, 예를 들어, 1개 이상의 펩티드 절단 부위에 의해 분리될 수 있다. (예를 들어, 자가-절단 부위 또는 세포내 프로테아제에 대한 기질). 펩티드 절단 부위의 예는 하기를 포함하며, 여기서 GSG 잔기는 임의적이다:



T2A: (GSG) E G R G S L L T C G D V E E N P G P (SEQ ID NO: 68)

P2A: (GSG) A T N F S L L K Q A G D V E E N P G P (SEQ ID NO: 69)

E2A: (GSG) Q C T N Y A L L K L A G D V E S N P G P (SEQ ID NO: 70)

F2A: (GSG) V K Q T L N F D L L K L A G D V E S N P G P (SEQ ID NO: 71)

[0301]

[0302]

이들 펩티드 절단 부위는 집합적으로 본원에서 "2A 부위"로 지칭된다. 실시양태에서, 벡터는 본원에 기재된 CAR을 코딩하는 핵산 서열 및 본원에 기재된 shRNA 또는 siRNA Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 억제제를 코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 실시양태에서, 벡터는 본원에 기재된 CAR을 코딩하는 핵산 서열 및 본원에 기재된 게놈 편집 시스템 (예를 들어, CRISPR/Cas 시스템) Tet 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 억제제를 코딩하는 핵산 서열을 포함한다.

[0303]

Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 억제제의 사용 방법

[0304]

본 발명은 CAR-발현 세포, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CAR을 발현하는 세포, 예를 들어, CAR19-발현 세포 (예를 들어, CTL019)의 치료 효능을 증가시키는 방법을 제공하며, 이는 상기 세포에서 5-히드록시메틸시토신의 수준을 감소시키는 단계를 포함한다. 실시양태에서, 방법은 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 기능 또는 발현을 감소시키거나 또는 제거하는 것을 포함한다. 실시양태에서, 방법은 상기 세포를 본원에 기재된 바와 같은 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 억제제와 접촉시키는 것을 포함한다.

[0305]

본 발명은 CAR-발현 세포, 예를 들어, 개선된 기능을 갖는 (예를 들어, 개선된 효능, 예를 들어, 종양 표적화, 또는 증식을 갖는) CAR-발현 세포를 제조하는 방법을 추가로 제공하며 이는 상기 세포에서 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 발현 또는 기능을 감소시키거나 또는 제거하는 단계를 포함한다. 실시양태에서, 방법은 상기 세포를 본원에 기재된 바와 같은 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 억제제와 접촉시키는 것을 포함한다. 실시양태에서, 접촉은 생체외에서 수행된다. 실시양태에서, 접촉은 생체내에서 수행된다. 실시양태에서, 접촉은 상기 세포가 CAR, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CAR을 발현하도록 변형되기 이전에, 그와 동시에, 또는 그 후에 수행된다.

[0306]

실시양태에서, 본 발명은 CAR-발현 세포, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CAR을 발현하는 세포, 예를 들어, CAR19-발현 세포 (예를 들어, CTL019-발현 세포)에서 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 기능 또는 발현을 억제하는 방법을 제공하며, 방법은 상기 세포에서 5-히드록시메틸시토신의 수준을 감소시키는 단계를 포함한다. 실시양태에서, 방법은 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 기능 또는 발현을 감소시키거나 또는 제거하는 것을 포함한다. 실시양태에서, 방법은 상기 세포를 본원에 기재된 바와 같은 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 억제제와 접촉시키는 것을 포함한다.

[0307]

한 실시양태에서, 본 발명은 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2의 발현이 파괴되도록, CAR을 코딩하는 핵산을 세포, 예를 들어, 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포 내로, Tet 유전자, 또는 그의 조절 요소 내의 부위에 도입하는 방법, 예를 들어, 상기 기재된 방법을 제공한다. Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 유전자 내의 부위에서의 통합은, 예를 들어, 상기 기재된 바와 같은 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2-표적화 유전자 편집 시스템을 사용하여 달성될 수 있다.

[0308]

한 실시양태에서, 본 발명은 세포 내로 유전자 편집 시스템, 예를 들어, Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2를 표적화하는 CRISPR/Cas 유전자 편집 시스템, 예를 들어 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2, 유전자의 표적 서열에 상보적인 표적화 서열을 갖는 gRNA를 포함하는 CRISPR/Cas 시스템을 도입하는 단계를 포함하는 방법, 예를 들어, 상기 기재된 방법을 제공한다. 실시양태에서, CRISPR/Cas 시스템은 gRNA 및 Cas 효소의 리보핵 단백질 복합체로서 상기 세포 내로 도입되며, 예를 들어, 전기천공을 통해 도입된다. 한 실시양태에서, 방법은 CRISPR/Cas 시스템의 성분 중 하나 이상을 코딩하는 핵산을 상기 세포 내로 도입하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 핵산은 CAR, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CAR을 코딩하는 벡터 상에 배치된다.

[0309]

한 실시양태에서, 본 발명은 세포 내로 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어, Tet2를 표적화하는 억제 dsRNA, 예를 들어, shRNA 또는 siRNA를 도입하는 단계를 포함하는 방법, 예를 들어, 상기 기재된 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 방법은 상기 세포 내로 Tet, 예를 들어, Tet1, Tet2 및/또는 Tet3, 예를 들어,

Tet2를 표적화하는 억제 dsRNA, 예를 들어, shRNA 또는 siRNA를 코딩하는 핵산을 도입하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 핵산은 CAR, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CAR을 코딩하는 벡터 상에 배치된다.

[0310] 본 발명에 관한 CAR 및 CAR T 세포, 및 방법의 추가의 성분이 하기에 기재된다.

[0311] 본 발명의 CAR로 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 사용하여 질환 예컨대 암을 치료하기 위한 물질의 조성물 및 사용 방법이 본원에 제공된다.

[0312] 한 측면에서, 본 발명은 종양 항원, 예를 들어, 본원에 기재된 종양 항원의 특이적 결합을 위해 조작된 항원 결합 도메인 (예를 들어, 항체 또는 항체 단편, TCR 또는 TCR 단편)을 포함하는 다수의 키메라 항원 수용체 (CAR)를 제공한다. 한 측면에서, 본 발명은 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공하며, 여기서 조작된 면역 이펙터 세포는 항종양 특성을 나타낸다. 한 측면에서, 세포는 CAR로 형질전환되고 CAR은 세포 표면 상에 발현된다. 일부 실시양태에서, 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)는 CAR을 코딩하는 바이러스 벡터에 의해 형질도입된다. 일부 실시양태에서, 바이러스 벡터는 레트로바이러스 벡터이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터이다. 일부 이러한 실시양태에서, 세포는 CAR을 안정적으로 발현할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)는 CAR을 코딩하는 핵산, 예를 들어 mRNA, cDNA, DNA로 형질감염된다. 일부 이러한 실시양태에서, 세포는 CAR을 일시적으로 발현할 수 있다.

[0313] 한 측면에서, 본원에 기재된 CAR의 항원 결합 도메인은 scFv 항체 단편이다. 한 측면에서, 이러한 항체 단편은 등가의 결합 친화도를 보유한다는 점, 예를 들어 그가 유래되는 IgG 항체와 대등한 친화도로 동일한 항원에 결합한다는 점에서 기능적이다. 다른 실시양태에서, 항체 단편은 더 낮은 결합 친화도를 가지며, 예를 들어 이는 그것이 유래된 항체보다 더 낮은 결합 친화도로 동일한 항원에 결합하지만, 그것이 본원에 기재된 생물학적 반응을 제공한다는 점에서 기능적이다. 한 실시양태에서, CAR 분자는 표적 항원에 대해  $10^{-4}$  M 내지  $10^{-8}$  M, 예를 들어,  $10^{-5}$  M 내지  $10^{-7}$  M, 예를 들어,  $10^{-6}$  M 또는  $10^{-7}$  M의 결합 친화도 KD를 갖는 항체 단편을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 단편은 참조 항체, 예를 들어 본원에 기재된 항체보다 적어도 5-배, 10-배, 20-배, 30-배, 50-배, 100-배 또는 1,000-배 더 낮은 결합 친화도를 갖는다.

[0314] 한 측면에서, 이러한 항체 단편은 이들이 통상의 기술자에 의해 이해될 바와 같이 면역 반응의 활성화, 그의 표적 항원으로부터의 신호-전달 개시의 억제, 키나제 활성의 억제 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는 생물학적 반응을 제공한다는 점에서 기능적이다.

[0315] 한 측면에서, CAR의 항원 결합 도메인은 그것이 유래된 scFv의 뮤린 서열과 비교하여 인간화된 scFv 항체 단편이다.

[0316] 한 측면에서, 본 발명의 CAR의 항원 결합 도메인 (예를 들어, scFv)은 그의 서열이 포유동물 세포에서의 발현을 위해 코돈 최적화된 핵산 분자에 의해 코딩된다. 한 측면에서, 본 발명의 전체 CAR 구축물은 그의 전체 서열이 포유동물 세포에서의 발현을 위해 코돈 최적화된 핵산 분자에 의해 코딩된다. 코돈 최적화는 코딩 DNA 내의 동의 코돈 (즉, 동일한 아미노산을 코딩하는 코돈)의 발생 빈도가 상이한 종에서 편향된다는 발견을 지칭한다. 이러한 코돈 축중성은 동일한 폴리펩티드가 다양한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되게 한다. 다양한 코돈 최적화 방법이 관련 기술분야에 알려져 있고, 예를 들어 적어도 미국 특허 번호 5,786,464 및 6,114,148에 개시된 방법을 포함한다.

[0317] 한 측면에서, 본 발명의 CAR은 특정한 항체의 항원 결합 도메인을 세포내 신호전달 분자와 조합한다. 예를 들어, 일부 측면에서, 세포내 신호전달 분자는 CD3-제타 체, 4-1BB 및 CD28 신호전달 모듈 및 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 측면에서, 항원 결합 도메인은 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원에 결합한다.

[0318] 게다가, 본 발명은, 다른 질환 중에서, 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원을 발현하는 세포 또는 조직을 수반하는 암 또는 임의의 악성종양 또는 자가면역 질환을 치료하기 위한 CAR 및 CAR-발현 세포 및 의약 또는 방법에서의 그의 용도를 제공한다.

[0319] 한 측면에서, 본 발명의 CAR은 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원을 발현하는 정상 세포를 근절하기 위해 사용될 수 있으며, 그에 의해 세포 이식 전에 세포 조건화 요법으로서 사용하는 데 적용가능하다. 한 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원을 발현하는 정상 세포는 정상 줄기 세포이고 세포 이식은 줄기 세포 이식이다.

[0320] 한 측면에서, 본 발명은 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공하며, 여기서 조작된 면역 이펙터 세포는 항종양 특성을 나타낸다. 바람직한 항원은 본원에 기재된 암 연관 항원 (즉, 종양 항원)이다. 한 측면에서, CAR의 항원 결합 도메인은 부분 인간화 항체 단편을 포함한다. 한 측면에서, CAR의 항원 결합 도메인은 부분 인간화 scFv를 포함한다. 따라서, 본 발명은 인간화 항원 결합 도메인을 포함하고 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포 내로 조작된 CAR, 및 입양 요법을 위한 그의 사용 방법을 제공한다.

[0321] 한 측면에서, 본 발명의 CAR은 CD137 (4-1BB) 신호전달 도메인, CD28 신호전달 도메인, CD27 신호 도메인, CD3 제타 신호 도메인, 및 그의 임의의 조합의 군으로부터 선택된 적어도 하나의 세포내 도메인을 포함한다. 한 측면에서, 본 발명의 CAR은 CD137 (4-1BB) 또는 CD28 이외의 하나 이상의 공동자극 분자(들)로부터의 적어도 하나의 세포내 신호전달 도메인을 포함한다.

[0322] 본 발명의 CAR의 다양한 성분의 일부 예의 서열은 표 1에 열거되며, 여기서 aa는 아미노산을 나타내고, na는 상응하는 펩티드를 코딩하는 핵산을 나타낸다.

[0323] 표 1. CAR의 다양한 성분의 서열 (aa - 아미노산, na - 상응하는 단백질을 코딩하는 핵산)

| SEQ ID NO | 설명           | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | huCD19에 상응 |
|-----------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1         | EF-1 프로모터    | CGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCACAGTCCCGAGAAAGTTGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGTGCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAGTGGGAAAGTGATGTCGTGTA CTGGCTCCGCTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCGCCGGGCTGGCCTCTTTACGGTTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTGCGAGGCTTGCCTTAAGGAGCCCTTCGCCTCGTCTGAGTTGAGGCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCGCTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTCGATAAGTCTCTAGCCATTAA AATTTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGCGGGCCCGTGCGTCCAGCGCACATGTTCCGGC GAGGCGGGGCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACGGGGTA GTCTCAAGCTGGCGGCTGCTGCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCGTGTATCGCCCGCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTGCGCACCAAGT TGCCTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGC TCAAATGGAGGACGCGGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCA CCCACACAAAGGAAAAGGGCTTTCCGTCTCAGCCGTGCTTCATG TGACTCCACGAGTACCGGGCGCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCT CGAGCTTTTGGAGTACGTCGCTTTAGGTTGGGGGAGGGGTTTTAT GCGATGGAGTTTCCCACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGC CAGCTTGGCACTTGATGTAATTCCTTGGAAATTTGCCCTTTTGGT TTGGATCTTGGTTCATTCTAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTTT TCTTCCATTTCAGGTGTCGTGA | 100        |
| 2         | 리더 (aa)      | MALPVTALLPLALLHAARP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 13         |
| 3         | 리더 (na)      | ATGGCCCTGCCTGTGACAGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGTGCTGCATGCCGCTAGACCC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 54         |
| 4         | CD 8 힌지 (aa) | TTTPAPRPPTPAPTIAQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 14         |
| 5         | CD8 힌지 (na)  | ACCACGACGCCAGCGCCGACCAACACCGGCGCCACCATCGCGTCGACGCCCCCTGTCCTGCGCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGC GGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGAATTCGCCTGTGAT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 55         |
| 6         | Ig4 힌지 (aa)  | ESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 102        |
| 7         | Ig4 힌지 (na)  | GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCTTGCCCTGCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTCTGTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 103        |

[0324]



|    |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|----|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|    |                          | GGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAG<br>GGCCTGCCCAGCAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCC<br>AGCCTCGGGAGCCCCAGGTGTACACCTGCCCCCTAGCCAAGAGGA<br>GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCT<br>ACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCG<br>AGAACTACTACAAGACCACCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAG<br>CTTCTTCTGTACAGCCGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAG<br>GAGGGCAACGTCTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACA<br>ACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGCAAGATG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
| 8  | IgD 힌지<br>(aa)           | RWPESPKAQASSVPTAQQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEKKKEK<br>EKEEQEERETKTPCPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVG<br>DLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLERHSNGSQSHSLTLPRLWN<br>AGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPVKLSNLLASSDPPEASW<br>LLCEVSGFSPNILLMWLEDQRENTSGFAPARPPPPQPGSTTFWAWSV<br>LRVPAPPSPQATYTCVSHEDSRTLLNASRSLVSYVTDH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 47 |
| 9  | IgD 힌지<br>(na)           | AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCAGGCATCTAGTGTTCTACTGC<br>ACAGCCCCAGGCAGAAAGGCAGCCTAGCCAAAGCTACTACTGCACCT<br>GCCACTACGCGCAATACTGGCCGTGGCGGGGAGGAGAAGAAAAAG<br>GAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGAGGGAGACCAAGACCCCT<br>GAATGTCCATCCCATACCCAGCCGCTGGGCGTCTATCTCTTGACTCCC<br>GCAGTACAGGACTTGTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTTACATGTTT<br>CGTCGTGGGCTCTGACCTGAAGGATGCCATTGACTTGGGAGGTT<br>GCCGAAAGGTACCCACAGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTGGAG<br>CGCCATTCCAATGGCTCTCAGAGCCAGCACTCAAGACTCACCTTCC<br>GAGATCCCTGTGGAACGCCGGGACCTCTGTACATGTACTCTAAATC<br>ATCCTAGCTGCCCCACAGCGTCTGATGGCCCTAGAGAGCCAGCC<br>GCCAGGCACCAAGTAAAGCTTAGCCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGA<br>TCCCCAGAGGCCGCCAGCTGGCTCTTATGCGAAGTGTCGGGCTTTA<br>GCCGCCCCAACATCTTGCTCATGTGGCTGGAGGACAGCGAGAAGT<br>GAACACCAGCGGCTTCGCTCCAGCCCGCCCCACCCAGCCGGGTT<br>CTACCACATTCTGGGCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCCAGCACCT<br>AGCCCCAGCCAGCCACATACACCTGTGTTGTGTCCTGAAGATAG<br>CAGGACCCTGCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCTACGTGA<br>CTGACCATT | 48 |
| 10 | GS<br>힌지/링커<br>(aa)      | GGGSGGGGS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 49 |
| 11 | GS<br>힌지/링커<br>(na)      | GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 50 |
| 12 | CD8TM (aa)               | IYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 15 |
| 13 | CD8 TM (na)              | ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCTTCTCCT<br>GTCACTGGTTATCACCTTTACTGC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 56 |
| 14 | 4-1BB<br>세포내<br>도메인 (aa) | KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEGGCEL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 16 |
| 15 | 4-1BB<br>세포내<br>도메인 (na) | AAACGGGGCAGAAAGAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTAT<br>GAGACCAGTACAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGA<br>TTTCAGAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAAGT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 60 |
| 16 | CD27 (aa)                | QRRKYRSNKGESVPEAEPCRYSCPREEGSTIPIQEDYRKPEPACSP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 51 |

[0325]

|    |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |
|----|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 17 | CD27 (na)                  | AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGAACATGA<br>CTCCCCGCCCGCCCGGCCACCCGCAAGCATTACAGCCCTATGCC<br>CCACCACGCGACTTCGACAGCCTATCGCTCC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 52  |
| 18 | CD3-제타<br>(aa)             | RVKFSRSADAPAYKQGNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGG<br>KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGDLGYQGLS<br>TATKDTYDALHMQALPPR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 17  |
| 19 | CD3-제타<br>(na)             | AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCTACAAGCAG<br>GGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGG<br>AGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGG<br>GGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGA<br>ACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCTACAGTGAGATTGGGAT<br>GAAAGGCGAGCGCCGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCA<br>GGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTACATGC<br>AGGCCCTGCCCCCTCGC                                                                                                              | 101 |
| 20 | CD3-제타<br>(aa)             | RVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGG<br>KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGDLGYQGLS<br>TATKDTYDALHMQALPPR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 43  |
| 21 | CD3-제타<br>(na)             | AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCTACCAGCAG<br>GGCCAG<br>AACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACG<br>ATGTTT<br>TGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAGCCGA<br>GAAGGA<br>AGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGAT<br>GGCGG<br>AGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGAGGGGCA<br>AGGGGC<br>ACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTAC<br>GACGC<br>CCTTACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC                                                                                          | 44  |
| 22 | 링커                         | GGGGS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 18  |
| 23 | 링커                         | GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 50  |
| 24 | PD-1<br>세포외<br>도메인 (aa)    | Pgwflsdprpwnpptsfpallvvtgednatftcsfntsesfvlnwyrmspsnqtdkl<br>aafpedrsqpgqdcfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylclgaislapkaqikeslra<br>elrvterraevptahpspsprpagqfqlv                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |
| 25 | PD-1<br>세포외<br>도메인 (na)    | Cccggatggtttctggactctccgatcgcccgatgggaatcccccaaccttctaccggcact<br>cttggtgtgactgagggcgataatgcgaccttcacgtgctcgttctcaacacctccgaat<br>cattcgtgctgaactggtaccgcatgagcccgtaaacaccagaccgacaagctcgccgctt<br>tccggaagatcggtcgcaaccgggacaggattgtcggttccgctgactcaactgccgaat<br>ggcagagacttccacatgagcgtggtccgctagcgcaaacgactccgggacctacgtg<br>tgccggagccatctcgtggcgctaaggcccaatcaaagagagcttgagggccgaactg<br>agagtgaccgagcgagagctgaggtgccaactgcacatccatccccatcgctcggcct<br>gcggggcagtttcagaccctggtc |     |
| 26 | 신호를<br>갖는 PD-1<br>CAR (aa) | Malpvtallplallhaarpwflsdprpwnpptsfpallvvtgednatftcsfntse<br>sfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpgqdcfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgt<br>ylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpspsprpagqfqlvtttpprptpa<br>ptiasqplslrpeacrpaaggavhtrglfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrkkly<br>ifkqpfmrpvqttqeedgcscrfeeeggcclrvkfsrsadapaykqgnqlynelnl<br>grreeydvldkrrrdpemggkprknppqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrg<br>kghdglyqlstatkdydalhmqalppr                                                                       |     |

[0326]

[illegible]

[0327]

[illegible]

[0328]

[illegible]

[0329]

[illegible]

[0330]

[illegible]

[0331]



[illegible]

[0332]

[illegible]

[0333]

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| (aa) | <u>aafpedrsqpgqdcfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslra</u><br><u>elrvterraevptahpspsprpagqgtlvtppaprpptpaptiasqplsrlrpeacrpaa</u><br><u>ggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgkkllyifkqpmrpvqtqtqeed</u><br><u>gscsrfeeeeeggcclrvkfsrsadapaykqgnqlynelnlgrrreedydldkrgrdpe</u><br><u>mggkprnrknpqeglynelqdkmaeayseimgkgerrrgkghdglyqglstatkdt</u><br><u>dalhmqalppr</u> |  |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

[0334]

[0335]

[0336]

암 연관 항원

본 발명은 면역 이펙터 세포를 암으로 지시하는 하나 이상의 CAR을 함유하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공한다. 이는 암 연관 항원에 특이적인 CAR 상의 항원 결합 도메인을 통해 달성된다. 본 발명의 CAR에 의해 표적화될 수 있는 2가지 부류의 암 연관 항원 (종양 항원)이 존재한다: (1) 암 세포의 표면 상에 발현되는 암 연관 항원; 및 (2) 그 자체는 세포내에 존재하나, 이러한 항원의 단편 (펩티드)은 MHC (주요 조직적합성 복합체)에 의해 암 세포의 표면 상에 제시되는 암 연관 항원.

[0337]

따라서, 본 발명은 하기 암 연관 항원 (종양 항원)을 표적화하는 CAR을 제공한다: CD19, CD123, CD22, CD30,

CD171, CS-1, CLL-1 (CLECL1), CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, PRSS21, SSEA-4, CD20, 폴레이트 수용체 알파, ERBB2 (Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스타제, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-abl, 티로시나제, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMMMAA, o-아세틸-GD2, 폴레이트 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, TSHR, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, 글로보H, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, 레구마인, HPV E6, E7, MAGE-A1, MAGE A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-관련 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 텔로머라제, PCTA-1/갈렉틴 8, 멜란A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전위 절단점, ML-IAP, ERG (TMPRSS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로겐 수용체, 시클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 텔로머라제 리버스 트랜스크립타제, RU1, RU2, 장 카르복실 에스테라제, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, 및 IGLL1.

[0338] 종양-지지 항원

[0339] 본원에 기재된 CAR은 종양-지지 항원 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 종양-지지 항원)에 결합하는 항원 결합 도메인 (예를 들어, 항체 또는 항체 단편, TCR 또는 TCR 단편)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 종양-지지 항원은 기질 세포 또는 골수-유래 억제 세포 (MDSC) 상에 존재하는 항원이다. 기질 세포는 성장 인자를 분비하여 미세환경에서 세포 분열을 촉진할 수 있다. MDSC 세포는 T 세포 증식 및 활성화를 억제할 수 있다. 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 일부 실시양태에서, CAR-발현 세포는 종양-지지 세포를 파괴함으로써, 종양 성장 또는 생존을 간접적으로 억제한다.

[0340] 실시양태에서, 기질 세포 항원은 골수 기질 세포 항원 2 (BST2), 섬유모세포 활성화 단백질 (FAP) 및 테나신 중 하나 이상으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, FAP-특이적 항체는 시브로투주마이거나, 그와 결합에 대해 경쟁하거나, 또는 그와 동일한 CDR을 갖는다. 실시양태에서, MDSC 항원은 CD33, CD11b, C14, CD15, 및 CD66b 중 하나 이상으로부터 선택된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 종양-지지 항원은 골수 기질 세포 항원 2 (BST2), 섬유모세포 활성화 단백질 (FAP) 또는 테나신, CD33, CD11b, C14, CD15, 및 CD66b 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0341] 카메라 항원 수용체 (CAR)

[0342] 본 발명은 CAR을 코딩하는 서열을 포함하는 재조합 DNA 구축물을 포괄하며, 여기서 CAR은 본원에 기재된 암 연관 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 (예를 들어, 항체 또는 항체 단편, TCR 또는 TCR 단편)을 포함하고, 항원 결합 도메인의 서열은 세포내 신호전달 도메인을 코딩하는 핵산 서열과 인접하고 동일한 리딩 프레임 내에 존재한다. 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 신호전달 도메인 및/또는 1차 신호전달 도메인, 예를 들어 제타 쇄를 포함할 수 있다. 공동자극 신호전달 도메인은 공동자극 분자의 세포내 도메인의 적어도 일부를 포함하는 CAR의 일부를 지칭한다.

[0343] 구체적 측면에서, 본 발명의 CAR 구축물은 scFv 도메인을 포함하며, 여기서 scFv는 서열식별번호: 2에 제공된 바와 같은 임의의 리더 서열이 선행하고, 서 서열식별번호: 4 또는 서열식별번호: 6 또는 서열식별번호: 8 또는 서열식별번호: 10에 제공된 바와 같은 임의의 힌지 서열, 서열식별번호: 12에 제공된 바와 같은 막횡단 영역, 서열식별번호: 14 또는 서열식별번호: 16을 포함하는 세포내 신호전달 도메인 및 서열식별번호: 18 또는 서열식별번호: 20을 포함하는 CD3 제타 서열이 이어질 수 있으며, 예를 들어 여기서 도메인은 인접하고 동일한 리딩 프레임 내에 존재하여 단일 융합 단백질을 형성한다.

[0344] 한 측면에서, 예시적인 CAR 구축물은 임의의 리더 서열 (예를 들어, 본원에 기재된 리더 서열), 세포외 항원 결합 도메인 (예를 들어, 본원에 기재된 항원 결합 도메인), 힌지 (예를 들어, 본원에 기재된 힌지 영역), 막횡단 도메인 (예를 들어, 본원에 기재된 막횡단 도메인), 및 세포내 자극 도메인 (예를 들어, 본원에 기재된 세포내 자극 도메인)을 포함한다. 한 측면에서, 예시적인 CAR 구축물은 임의의 리더 서열 (예를 들어, 본원에 기재된 리더 서열), 세포외 항원 결합 도메인 (예를 들어, 본원에 기재된 항원 결합 도메인), 힌지 (예를 들어, 본원에 기재된 힌지 영역), 막횡단 도메인 (예를 들어, 본원에 기재된 막횡단 도메인), 세포내 공동자극 신호전달 도메인 (예를 들어, 본원에 기재된 공동자극 신호전달 도메인) 및/또는 세포내 1차 신호전달 도메인 (예를 들어, 본원에 기재된 1차 신호전달 도메인)을 포함한다.

- [0345] 예시적인 리더 서열은 서열식별번호: 2로서 제공된다. 예시적인 힌지/스페이서 서열은 서열식별번호: 4 또는 서열식별번호: 6 또는 서열식별번호: 8 또는 서열식별번호: 10으로서 제공된다. 예시적인 막횡단 도메인 서열은 서열식별번호: 12로서 제공된다. 4-1BB 단백질의 세포내 신호전달 도메인의 예시적인 서열은 서열식별번호: 14로서 제공된다. CD27의 세포내 신호전달 도메인의 예시적인 서열은 서열식별번호: 16으로서 제공된다. 예시적인 CD3제타 도메인 서열은 서열식별번호: 18 또는 서열식별번호: 20으로서 제공된다.
- [0346] 한 측면에서, 본 발명은 CAR을 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 재조합 핵산 구축물을 포괄하며, 여기서 핵산 분자는 세포내 신호전달 도메인을 코딩하는 핵산 서열과 인접하고 동일한 리딩 프레임 내에 존재하는, 예를 들어 본원에 기재된 항원 결합 도메인을 코딩하는 핵산 서열을 포함한다.
- [0347] 한 측면에서, 본 발명은 CAR을 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 재조합 핵산 구축물을 포괄하며, 여기서 핵산 분자는 항원 결합 도메인을 코딩하는 핵산 서열을 포함하고, 서열은 세포내 신호전달 도메인을 코딩하는 핵산 서열과 인접하고 동일한 리딩 프레임 내에 존재한다. CAR에 사용될 수 있는 예시적인 세포내 신호전달 도메인은, 예를 들어 CD3-제타, CD28, CD27, 4-1BB 등의 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 경우에, CAR은 CD3-제타, CD28, 4-1BB 등의 임의의 조합을 포함할 수 있다.
- [0348] 목적하는 분자를 코딩하는 핵산 서열은 관련 기술분야에 공지된 재조합 방법을 사용하여, 예컨대 예를 들어 핵산 분자를 발현하는 세포로부터 라이브러리를 스크리닝함으로써, 이를 포함하는 것으로 공지된 벡터로부터 핵산 분자를 유도함으로써, 또는 표준 기술을 사용하여 이를 함유하는 세포 및 조직으로부터 직접 단리함으로써 얻어질 수 있다. 대안적으로, 관심 핵산은 클로닝되기 보다는 합성적으로 생산될 수 있다.
- [0349] 본 발명은 세포 내로 직접 형질도입될 수 있는 CAR을 발현하는 레트로바이러스 및 렌티바이러스 벡터 구축물을 포함한다.
- [0350] 본 발명은 또한 세포 내로 직접 형질감염될 수 있는 RNA 구축물을 포함한다. 형질감염에 사용하기 위한 mRNA를 생성하는 방법은 특수하게 설계된 프라이머를 사용한 주형의 시험관내 전사 (IVT)에 이은 폴리A 첨가를 수반하여, 3' 및 5' 비번역 서열 ("UTR") (예를 들어, 본원에 기재된 3' 및/또는 5' UTR), 5' 캡 (예를 들어, 본원에 기재된 5' 캡) 및/또는 내부 리보솜 진입 부위 (IRES) (예를 들어, 본원에 기재된 IRES), 발현될 핵산, 및 폴리A 테일을 함유하는, 전형적으로 50-2000개 염기 길이의 구축물 (서열식별번호: 32)을 생산한다. 이와 같이 생산된 RNA는 상이한 유형의 세포를 효율적으로 형질감염시킬 수 있다. 한 실시양태에서, 주형은 CAR에 대한 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, RNA CAR 벡터는 전기천공에 의해 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포 내로 형질도입된다.
- [0351] 항원 결합 도메인
- [0352] 한 측면에서, 본 발명의 CAR은 표적-특이적 결합 요소를 포함하며 이는 달리 항원 결합 도메인으로 지칭된다. 모이어티의 선택은 표적 세포의 표면을 규정하는 리간드의 유형 및 수에 따라 달라진다. 예를 들어, 항원 결합 도메인은 특정한 질환 상태와 연관된 표적 세포 상에서 세포 표면 마커로서 작용하는 리간드를 인식하도록 선택될 수 있다. 따라서, 본 발명의 CAR에서 항원 결합 도메인에 대한 리간드로서 작용할 수 있는 세포 표면 마커의 예는 바이러스, 박테리아 및 기생충 감염, 자가면역 질환 및 암 세포와 연관된 것들을 포함한다.
- [0353] 한 측면에서, CAR-매개 T-세포 반응은 목적하는 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인을 CAR 내로 조작하는 방식에 의해 관심 항원으로 지시될 수 있다.
- [0354] 한 측면에서, 항원 결합 도메인을 포함하는 CAR의 부분은 종양 항원, 예를 들어 본원에 기재된 종양 항원을 표적화하는 항원 결합 도메인을 포함한다.
- [0355] 항원 결합 도메인은 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 및 단일-도메인 항체, 예컨대 중쇄 가변 도메인 (VH), 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 낙타류 유래 나노바디의 가변 도메인 (VHH)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 그의 기능적 단편, 및 항원 결합 도메인으로서 기능하는 것으로 관련 기술분야에 공지된 대안적 스캐폴드, 예컨대 재조합 피브로넥틴 도메인, T 세포 수용체 (TCR), 또는 그의 단편, 예를 들어 단일쇄 TCR 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 항원에 결합하는 임의의 도메인일 수 있다. 일부 경우에, 항원 결합 도메인은, CAR이 궁극적으로 사용될 종과 동일한 종으로부터 유래되는 것이 유익하다. 예를 들어, 인간에서 사용하기 위해, CAR의 항원 결합 도메인은 항체 또는 항체 단편의 항원 결합 도메인에 대한 인간 또는 인간화 잔기를 포함하는 것이 유익할 수 있다.
- [0356] 한 실시양태에서, CD19 CAR은 미국 특허 번호 8,399,645; 미국 특허 번호 7,446,190; 문헌 [Xu et al., Leuk

Lymphoma. 2013 54(2):255-260(2012); Cruz et al., Blood 122(17):2965-2973 (2013); Brentjens et al., Blood, 118(18):4817-4828 (2011); Kochenderfer et al., Blood 116(20):4099-102 (2010); Kochenderfer et al., Blood 122 (25):4129-39(2013); 또는 16th Annu Meet Am Soc Gen Cell Ther (ASGCT) (May 15-18, Salt Lake City) 2013, Abst 10] (각각 그의 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 CD19 CAR이다. 한 실시양태에서, CD19에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어, PCT 공개 W02012/079000 (그의 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 CAR, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다. 한 실시양태에서, CD19에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, PCT 공개 W02014/153270; 문헌 [Kochenderfer, J.N. et al., J. Immunother. 32 (7), 689-702 (2009); Kochenderfer, J.N., et al., Blood, 116 (20), 4099-4102 (2010)]; PCT 공개 W02014/031687; 문헌 [Bejcek, Cancer Research, 55, 2346-2351, 1995]; 또는 미국 특허 번호 7,446,190 (각각 그의 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 CAR, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.

[0357] 한 실시양태에서, 메소텔린에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, PCT 공개 W02015/090230에 기재된 항체, 항원-결합 단편 또는 CAR의 항원 결합 도메인, 예를 들어, CDR, scFv, 또는 VH 및 VL이거나 또는 그로부터 유래될 수 있다 (한 실시양태에서 CAR은 W02015/090230 (그의 내용 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 CAR임). 실시양태에서, 메소텔린에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, PCT 공개 W01997/025068, W01999/028471, W02005/014652, W02006/099141, W02009/045957, W02009/068204, W02013/142034, W02013/040557, 또는 W02013/063419 (각각 그의 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 항체, 항원-결합 단편, 또는 CAR의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR, scFv, 또는 VH 및 VL이거나 또는 그로부터 유래된다.

[0358] 한 실시양태에서, CD123에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, PCT 공개 W02014/130635 (그의 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 항체, 항원-결합 단편 또는 CAR의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR, scFv 또는 VH 및 VL이거나 또는 그로부터 유래된다. 한 실시양태에서, CD123에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, PCT 공개 W02016/028896 (그의 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 항체, 항원-결합 단편 또는 CAR의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR, scFv 또는 VH 및 VL이거나 또는 그로부터 유래되며; 실시양태에서, CAR은 W02016/028896에 기재된 CAR이다. 한 실시양태에서, CD123에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, PCT 공개 W01997/024373, W02008/127735 (예를 들어, 26292, 32701, 37716 또는 32703의 CD123 결합 도메인), W02014/138805 (예를 들어, CSL362의 CD123 결합 도메인), W02014/138819, W02013/173820, W02014/144622, W02001/66139, W02010/126066 (예를 들어, Old4, Old5, Old17, Old19, New102, 또는 Old6 중 어느 것의 CD123 결합 도메인), W02014/144622, 또는 US2009/0252742 (각각 그의 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 항체, 항원-결합 단편, 또는 CAR의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR, scFv, 또는 VL 및 VH이거나 또는 그로부터 유래된다.

[0359] 한 실시양태에서, CD22에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Haso et al., Blood, 121(7): 1165-1174 (2013); Wayne et al., Clin Cancer Res 16(6): 1894-1903 (2010); Kato et al., Leuk Res 37(1):83-88 (2013); Creative BioMart (creativebiomart.net): MOM-18047-S(P)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.

[0360] 한 실시양태에서, CS-1에 대한 항원 결합 도메인은 엘로투주맙 (BMS)의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이며, 예를 들어, 문헌 [Tai et al., 2008, Blood 112(4):1329-37; Tai et al., 2007, Blood. 110(5):1656-63]을 참조한다.

[0361] 한 실시양태에서, CLL-1에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, PCT 공개 W02016/014535 (그의 내용 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 항체, 항원-결합 단편 또는 CAR의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR 또는 VH 및 VL이다. 한 실시양태에서, CLL-1에 대한 항원 결합 도메인은 알앤디(R&D), 이바이오사이언시스(ebiosciences), 압캠(Abcam)으로부터 입수가능한 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR, 예를 들어 PE-CLL1-hu Cat# 353604 (바이오레전드(BioLegend)); 및 PE-CLL1 (CLEC12A) Cat# 562566 (BD)이다.

[0362] 한 실시양태에서, CD33에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Bross et al., Clin Cancer Res 7(6):1490-1496 (2001) (겜투주맙 오조가미신, hP67.6), Caron et al., Cancer Res 52(24):6761-6767 (1992) (린투주맙, HuM195), Lapusan et al., Invest New Drugs 30(3):1121-1131 (2012) (AVE9633), Aigner et al., Leukemia 27(5): 1107-1115 (2013) (AMG330, CD33 BiTE), Dutour et al., Adv hematol 2012:683065 (2012), 및 Pizzitola et al., Leukemia doi:10.1038/Lue.2014.62 (2014)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. CD33을 표적화하는 예시적인 CAR 분자가 본원에 기재되고, W02016/014576, 예를 들어,



WO2016/014576 (그의 전문이 참조로 포함됨)의 표 2에 제공된다.

- [0363] 한 실시양태에서, GD2에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Mujoo et al., Cancer Res. 47(4):1098-1104 (1987); Cheung et al., Cancer Res 45(6):2642-2649 (1985), Cheung et al., J Clin Oncol 5(9):1430-1440 (1987), Cheung et al., J Clin Oncol 16(9):3053-3060 (1998), Handgretinger et al., Cancer Immunol Immunother 35(3):199-204 (1992)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 일부 실시양태에서, GD2에 대한 항원 결합 도메인은 mAb 14.18, 14G2a, ch14.18, hu14.18, 3F8, hu3F8, 3G6, 8B6, 60C3, 10B8, ME36.1, 및 8H9로부터 선택된 항체의 항원 결합 부분이고, 예를 들어, WO2012033885, WO2013040371, WO2013192294, WO2013061273, WO2013123061, WO2013074916, 및 WO201385552를 참조한다. 일부 실시양태에서, GD2에 대한 항원 결합 도메인은 미국 공개 번호 20100150910 또는 PCT 공개 번호 WO 2011160119에 기재된 항체의 항원 결합 부분이다.
- [0364] 한 실시양태에서, BCMA에 대한 항원 결합 도메인은 예를 들어 WO2012163805, WO200112812, 및 WO2003062401에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 실시양태에서, 추가의 예시적인 BCMA CAR 구축물은 PCT 공개 WO2012/0163805 (그의 내용 전문이 본원에 참조로 포함됨)로부터의 항원 결합 도메인, 예를 들어, CDR, scFv, 또는 VH 및 VL 서열을 사용하여 생성된다. 실시양태에서, 추가의 예시적인 BCMA CAR 구축물은 PCT 공개 WO2016/014565 (그의 내용 전문이 본원에 참조로 포함됨)로부터의 항원 결합 도메인, 예를 들어, CDR, scFv, 또는 VH 및 VL 서열을 사용하여 생성된다. 실시양태에서, 추가의 예시적인 BCMA CAR 구축물은 PCT 공개 WO2014/122144 (그의 내용 전문이 본원에 참조로 포함됨)로부터의 항원 결합 도메인, 예를 들어, CDR, scFv, 또는 VH 및 VL 서열을 사용하여 생성된다. 실시양태에서, 추가의 예시적인 BCMA CAR 구축물은 PCT 공개 WO2016/014789 (그의 내용 전문이 본원에 참조로 포함됨)로부터의 CAR 분자, 및/또는 BCMA 결합 도메인 (예를 들어, CDR, scFv, 또는 VH 및 VL 서열)을 사용하여 생성된다. 실시양태에서, 추가의 예시적인 BCMA CAR 구축물은 PCT 공개 WO2014/089335 (그의 내용 전문이 본원에 참조로 포함됨)로부터의 CAR 분자, 및/또는 BCMA 결합 도메인 (예를 들어, CDR, scFv, 또는 VH 및 VL 서열)을 사용하여 생성된다. 실시양태에서, 추가의 예시적인 BCMA CAR 구축물은 PCT 공개 WO2014/140248 (그의 내용 전문이 본원에 참조로 포함됨)로부터의 CAR 분자, 및/또는 BCMA 결합 도메인 (예를 들어, CDR, scFv, 또는 VH 및 VL 서열)을 사용하여 생성된다.
- [0365] 한 실시양태에서, Tn 항원에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, US 2014/0178365, US8,440,798, 문헌 [Brooks et al., PNAS 107(22):10056-10061 (2010), 및 Stone et al., OncoImmunology 1(6):863-873(2012)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0366] 한 실시양태에서, PSMA에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Parker et al., Protein Expr Purif 89(2):136-145 (2013)], US 20110268656 (J591 ScFv); 문헌 [Frigerio et al., European J Cancer 49(9):2223-2232 (2013) (scFvD2B)]; WO 2006125481 (mAbs 3/A12, 3/E7 및 3/F11)에 기재된 항체 및 단일쇄 항체 단편 (scFv A5 및 D7)의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0367] 한 실시양태에서, ROR1에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Hudecek et al., Clin Cancer Res 19(12):3153-3164 (2013)]; WO 2011159847; 및 US20130101607에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다.
- [0368] 한 실시양태에서, FLT3에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, WO2011076922, US5777084, EP0754230, US20090297529에 기재된 항체, 및 여러 시판 카탈로그 항체 (알앤디, 이바이오사이언시스, 압캄)의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0369] 한 실시양태에서, TAG72에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Hombach et al., Gastroenterology 113(4):1163-1170 (1997)]에 기재된 항체; 및 압캄 ab691의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0370] 한 실시양태에서, FAP에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Ostermann et al., Clinical Cancer Research 14:4584-4592 (2008) (FAP5)], 미국 특허 공개 번호 2009/0304718에 기재된 항체; 시브로투주맵 (예를 들어, 문헌 [Hofheinz et al., Oncology Research and Treatment 26(1), 2003] 참조); 및 문헌 [Tran et al., J Exp Med 210(6):1125-1135 (2013)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0371] 한 실시양태에서, CD38에 대한 항원 결합 도메인은 다라투무맵 (예를 들어, 문헌 [Groen et al., Blood 116(21):1261-1262 (2010)] 참조); MOR202 (예를 들어, US8,263,746 참조); 또는 US8,362,211에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0372] 한 실시양태에서, CD44v6에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Casucci et al., Blood 122(20):3461-

3472 (2013)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.

- [0373] 한 실시양태에서, CEA에 대한 항원 결합 도메인은 문헌 [Chmielewski et al., Gastroenterology 143(4):1095-1107 (2012)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0374] 한 실시양태에서, EPCAM에 대한 항원 결합 도메인은 MT110, EpCAM-CD3 이중특이적 Ab (예를 들어, clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635596 참조); 에드레콜로맙; 3622W94; ING-1; 및 아데카투무맙 (MT201)으로부터 선택되는 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0375] 한 실시양태에서, PRSS21에 대한 항원 결합 도메인은 미국 특허 번호 8,080,650에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0376] 한 실시양태에서, B7H3에 대한 항원 결합 도메인은 항체 MGA271 (마크로제닉스(Macrogenics))의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0377] 한 실시양태에서, KIT에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, US7915391, US20120288506에 기재된 항체, 및 여러 시판 카탈로그 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0378] 한 실시양태에서, IL-13Ra2에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, W02008/146911, W02004087758에 기재된 항체, 여러 시판 카탈로그 항체, 및 W02004087758에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0379] 한 실시양태에서, CD30에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, US7090843 B1, 및 EP0805871에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0380] 한 실시양태에서, GD3에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, US7253263; US 8,207,308; US 20120276046; EP1013761; W02005035577; 및 US6437098에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0381] 한 실시양태에서, CD171에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Hong et al., J Immunother 37(2):93-104 (2014)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0382] 한 실시양태에서, IL-11Ra에 대한 항원 결합 도메인은 압캄 (cat# ab55262) 또는 노부스 바이올로지칼스 (cat# EPR5446)로부터 입수가능한 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다. 또 다른 실시양태에서, IL-11Ra에 대한 항원 결합 도메인은 펩티드이며, 예를 들어, 문헌 [Huang et al., Cancer Res 72(1):271-281 (2012)]을 참조한다.
- [0383] 한 실시양태에서, PSCA에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Morgenroth et al., Prostate 67(10):1121-1131 (2007) (scFv 7F5); Nejatollahi et al., J of Oncology 2013(2013), article ID 839831 (scFv C5-II)]; 및 미국 특허 공개 번호 20090311181에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0384] 한 실시양태에서, VEGFR2에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Chinnasamy et al., J Clin Invest 120(11):3953-3968 (2010)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0385] 한 실시양태에서, 루이스Y에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Kelly et al., Cancer Biother Radiopharm 23(4):411-423 (2008) (hu3S193 Ab (scFvs)); Dolezal et al., Protein Engineering 16(1):47-56 (2003) (NC10 scFv)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0386] 한 실시양태에서, CD24에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Maliar et al., Gastroenterology 143(5):1375-1384 (2012)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0387] 한 실시양태에서, PDGFR-베타에 대한 항원 결합 도메인은 항체 압캄 ab32570의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0388] 한 실시양태에서, SSEA-4에 대한 항원 결합 도메인은 항체 MC813 (셀 시그널링(Cell Signaling)), 또는 다른 상업적으로 입수가능한 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0389] 한 실시양태에서, CD20에 대한 항원 결합 도메인은 항체 리톡시맙, 오파투무맙, 오크렐리주맙, 벨투주맙, 또는 GA101의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0390] 한 실시양태에서, 폴레이트 수용체 알파에 대한 항원 결합 도메인은 항체 IMGN853, 또는 US20120009181; US4851332, LK26; US5952484에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0391] 한 실시양태에서, ERBB2 (Her2/neu)에 대한 항원 결합 도메인은 항체 트라스투주맙, 또는 페르투주맙의 항원 결

합 부분, 예를 들어, CDR이다.

- [0392] 한 실시양태에서, MUC1에 대한 항원 결합 도메인은 항체 SAR566658의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0393] 한 실시양태에서, EGFR에 대한 항원 결합 도메인은 항체 세록시맵, 파니투무맵, 잘루투무맵, 니모투주맵, 또는 마투주맵의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다. 한 실시양태에서, EGFRvIII에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, PCT 공개 W02014/130657에 기재된 항체, 항원-결합 단편 또는 CAR의 항원 결합 도메인, 예를 들어, CDR, scFv, 또는 VH 및 VL이거나 또는 그로부터 유래될 수 있다 (한 실시양태에서 CAR은 W02014/130657 (그의 내용 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 CAR임).
- [0394] 한 실시양태에서, NCAM에 대한 항원 결합 도메인은 항체 클론 2-2B: MAB5324 (이엠디 밀리포어(EMD Millipore))의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0395] 한 실시양태에서, 에프린 B2에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Abengozar et al., Blood 119(19):4565-4576 (2012)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0396] 한 실시양태에서, IGF-I 수용체에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, US8344112 B2; EP2322550 A1; W02006/138315, 또는 PCT/US2006/022995에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0397] 한 실시양태에서, CAIX에 대한 항원 결합 도메인은 항체 클론 303123 (알앤디 시스템즈(R&D Systems))의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0398] 한 실시양태에서, LMP2에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, US7,410,640, 또는 US20050129701에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0399] 한 실시양태에서, gp100에 대한 항원 결합 도메인은 항체 HMB45, NKI베타B, 또는 W02013165940, 또는 US20130295007에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0400] 한 실시양태에서, 티로시나제에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, US5843674; 또는 US19950504048에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0401] 한 실시양태에서, EphA2에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Yu et al., Mol Ther 22(1):102-111 (2014)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0402] 한 실시양태에서, GD3에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, US7253263; US 8,207,308; US 20120276046; EP1013761 A3; 20120276046; W02005035577; 또는 US6437098에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0403] 한 실시양태에서, 푸코실 GM1에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, US20100297138; 또는 W02007/067992에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0404] 한 실시양태에서, sLe에 대한 항원 결합 도메인은, 또한 문헌 [Neeson et al., J Immunol May 2013 190 (Meeting Abstract Supplement) 177.10]에 기재된 바와 같이, 항체 G193 (루이스 Y의 경우)의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이며, 문헌 [Scott AM et al., Cancer Res 60: 3254-61 (2000)]을 참조한다.
- [0405] 한 실시양태에서, GM3에 대한 항원 결합 도메인은 항체 CA 2523449 (mAb 14F7)의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0406] 한 실시양태에서, HMWMAA에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Kmieciak et al., Oncoimmunology 3(1):e27185 (2014) (PMID: 24575382) (mAb9.2.27)]; US6528481; W02010033866; 또는 US 20140004124에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0407] 한 실시양태에서, o-아세틸-GD2에 대한 항원 결합 도메인은 항체 8B6의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0408] 한 실시양태에서, TEM1/CD248에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Marty et al., Cancer Lett 235(2):298-308 (2006); Zhao et al., J Immunol Methods 363(2):221-232 (2011)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0409] 한 실시양태에서, CLDN6에 대한 항원 결합 도메인은 항체 IMAB027 (가니메드 파마슈티칼스(Ganymed Pharmaceuticals))의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이며, 예를 들어, [clinicaltrial.gov/show/NCT02054351](http://clinicaltrial.gov/show/NCT02054351)을 참조한다.



- [0410] 한 실시양태에서, TSHR에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, US8,603,466; US8,501,415; 또는 US8,309,693에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0411] 한 실시양태에서, GPRC5D에 대한 항원 결합 도메인은 항체 FAB6300A (알앤디 시스템즈); 또는 LS-A4180 (라이프스팬 바이오사이언시스(Lifespan Biosciences))의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0412] 한 실시양태에서, CD97에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, US6,846,911; 문헌 [de Groot et al., J Immunol 183(6):4127-4134 (2009)]에 기재된 항체; 또는 알앤디:MAB3734로부터의 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0413] 한 실시양태에서, ALK에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Mino-Kenudson et al., Clin Cancer Res 16(5):1561-1571 (2010)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0414] 한 실시양태에서, 폴리시알산에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Nagae et al., J Biol Chem 288(47):33784-33796 (2013)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0415] 한 실시양태에서, PLAC1에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Ghods et al., Biotechnol Appl Biochem 2013 doi:10.1002/bab.1177]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0416] 한 실시양태에서, 글로보H에 대한 항원 결합 도메인은 항체 VK9; 또는, 예를 들어, 문헌 [Kudryashov V et al., Glycoconj J.15(3):243-9 (1998), Lou et al., Proc Natl Acad Sci USA 111(7):2482-2487 (2014) ; MBr1: Bremer E-G et al. J Biol Chem 259:14773-14777 (1984)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분이다.
- [0417] 한 실시양태에서, NY-BR-1에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Jager et al., Appl Immunohistochem Mol Morphol 15(1):77-83 (2007)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0418] 한 실시양태에서, WT-1에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Dao et al., Sci Transl Med 5(176):176ra33 (2013)]; 또는 W02012/135854에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0419] 한 실시양태에서, MAGE-A1에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Willemsen et al., J Immunol 174(12):7853-7858 (2005)]에 기재된 항체 (TCR-유사 scFv)의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0420] 한 실시양태에서, 정자 단백질 17에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Song et al., Target Oncol 2013 Aug 14 (PMID: 23943313); Song et al., Med Oncol 29(4):2923-2931 (2012)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0421] 한 실시양태에서, Tie 2에 대한 항원 결합 도메인은 항체 AB33 (셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technology))의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0422] 한 실시양태에서, MAD-CT-2에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, PMID: 2450952; US7635753에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0423] 한 실시양태에서, Fos-관련 항원 1에 대한 항원 결합 도메인은 항체 12F9 (노부스 바이올로지칼스)의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0424] 한 실시양태에서, 멜란A/MART1에 대한 항원 결합 도메인은, EP2514766 A2; 또는 US 7,749,719에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0425] 한 실시양태에서, 육종 전위 절단점에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Luo et al., EMBO Mol. Med. 4(6):453-461 (2012)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0426] 한 실시양태에서, TRP-2에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Wang et al., J Exp Med. 184(6):2207-16 (1996)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0427] 한 실시양태에서, CYP1B1에 대한 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 문헌 [Maecker et al., Blood 102 (9): 3287-3294 (2003)]에 기재된 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0428] 한 실시양태에서, RAGE-1에 대한 항원 결합 도메인은 항체 MAB5328 (이엠디 밀리포어)의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0429] 한 실시양태에서, 인간 텔로머라제 리버스 트랜스크립타제에 대한 항원 결합 도메인은 항체 cat no: LS-B95-100

(라이프스팬 바이오사이언시스)의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.

- [0430] 한 실시양태에서, 장 카르복실 에스테라제에 대한 항원 결합 도메인은 항체 4F12: cat no: LS-B6190-50 (라이프스팬 바이오사이언시스)의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0431] 한 실시양태에서, mut hsp70-2에 대한 항원 결합 도메인은 항체 라이프스팬 바이오사이언시스: 모노클로날: cat no: LS-C133261-100 (라이프스팬 바이오사이언시스)의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0432] 한 실시양태에서, CD79a에 대한 항원 결합 도메인은 압캄으로부터 입수가 가능한 항체 항-CD79a 항체 [HM47/A9] (ab3121); 셀 시그널링 테크놀로지로부터 입수가 가능한 항체 CD79A 항체 #3351; 또는 시그마 알드리치(Sigma Aldrich)로부터 입수가 가능한, 토끼로부터 생산된 항체 HPA017748 - 항-CD79A 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0433] 한 실시양태에서, CD79b에 대한 항원 결합 도메인은 문헌 [Dornan et al., "Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma" Blood. 2009 Sep 24;114(13):2721-9. doi: 10.1182/blood-2009-02-205500. Epub 2009 Jul 24]에 기재된 항체 폴라투주맙 베도틴, 항-CD79b, 또는 문헌 ["4507 Pre-Clinical Characterization of T Cell-Dependent Bispecific Antibody Anti-CD79b/CD3 As a Potential Therapy for B Cell Malignancies" Abstracts of 56<sup>th</sup> ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA December 6-9 2014]에 기재된 이중특이적 항체 항-CD79b/CD3의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0434] 한 실시양태에서, CD72에 대한 항원 결합 도메인은 문헌 [Myers, and Uckun, "An anti-CD72 immunotoxin against therapy-refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia." Leuk Lymphoma. 1995 Jun;18(1-2):119-22]에 기재된 항체 J3-109, 또는 문헌 [Polson et al., "Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma: Target and Linker-Drug Selection" Cancer Res March 15, 2009 69; 2358]에 기재된 항-CD72 (10D6.8.1, mIgG1)의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0435] 한 실시양태에서, LAIR1에 대한 항원 결합 도메인은 프로스펙(ProSpec)으로부터 입수가 가능한 항체 ANT-301 LAIR1 항체; 또는 바이오레전드로부터 입수가 가능한 항-인간 CD305 (LAIR1) 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0436] 한 실시양태에서, FCAR에 대한 항원 결합 도메인은 시노 바이올로지칼 인크(Sino Biological Inc)로부터 입수가 가능한 항체 CD89/FCAR항체 (카탈로그#10414-H08H)의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0437] 한 실시양태에서, LILRA2에 대한 항원 결합 도메인은 압노바(Abnova)로부터 입수가 가능한 항체 LILRA2 모노클로날 항체 (M17), 클론 3C7, 또는 라이프스팬 바이오사이언시스로부터 입수가 가능한 마우스 항-LILRA2 항체, 모노클로날 (2D7)의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0438] 한 실시양태에서, CD300LF에 대한 항원 결합 도메인은 바이오레전드로부터 입수가 가능한 항체 마우스 항-CMRF35-유사 분자 1 항체, 모노클로날[UP-D2], 또는 알앤디 시스템즈로부터 입수가 가능한 래트 항-CMRF35-유사 분자 1 항체, 모노클로날[234903]의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0439] 한 실시양태에서, CLEC12A에 대한 항원 결합 도메인은 문헌 [Noordhuis et al., "Targeting of CLEC12A In Acute Myeloid Leukemia by Antibody-Drug-Conjugates and Bispecific CLL-1xCD3 BiTE Antibody" 53<sup>rd</sup> ASH Annual Meeting and Exposition, December 10-13, 2011]에 기재된 항체 이중특이적 T 세포 연관체 (BiTE) scFv-항체 및 ADC, 및 MCLA-117 (메루스)의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0440] 한 실시양태에서, BST2 (CD317로도 불림)에 대한 항원 결합 도메인은 안티바디즈-온라인(Antibodies-Online)으로부터 입수가 가능한 항체 마우스 항-CD317 항체, 모노클로날[3H4] 또는 알앤디 시스템즈로부터 입수가 가능한 마우스 항-CD317 항체, 모노클로날[696739]의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0441] 한 실시양태에서, EMR2 (CD312로도 불림)에 대한 항원 결합 도메인은 라이프스팬 바이오사이언시스로부터 입수가 가능한 항체 마우스 항-CD312 항체, 모노클로날[LS-B8033], 또는 알앤디 시스템즈로부터 입수가 가능한 마우스 항-CD312 항체, 모노클로날[494025]의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0442] 한 실시양태에서, LY75에 대한 항원 결합 도메인은 이애플리 밀리포어로부터 입수가 가능한 항체 마우스 항-립프구 항원 75 항체, 모노클로날[HD30] 또는 라이프 테크놀로지스(Life Technologies)로부터 입수가 가능한 마우스 항-립

프구 항원 75 항체, 모노클로날[A15797]의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.

- [0443] 한 실시양태에서, GPC3에 대한 항원 결합 도메인은 문헌 [Nakano K, Ishiguro T, Konishi H, et al. Generation of a humanized anti-glypican 3 antibody by CDR grafting and stability optimization. *Anticancer Drugs*. 2010 Nov;21(10):907-916]에 기재된 항체 hGC33, 또는 3가지 모두 문헌 [Feng et al., "Glypican-3 antibodies: a new therapeutic target for liver cancer." *FEBS Lett*. 2014 Jan 21;588(2):377-82]에 기재된 MDX-1414, HN3, 또는 YP7의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0444] 한 실시양태에서, FCRL5에 대한 항원 결합 도메인은 문헌 [Elkins et al., "FcRL5 as a target of antibody-drug conjugates for the treatment of multiple myeloma" *Mol Cancer Ther*. 2012 Oct;11(10):2222-32]에 기재된 항-FcRL5 항체의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0445] 한 실시양태에서, IGLL1에 대한 항원 결합 도메인은 라이프스펜 바이오사이언시스로부터 입수가 가능한 항체 마우스 항-이뮤노글로불린 람다-유사 폴리펩티드 1 항체, 모노클로날[AT1G4], 바이오레전드로부터 입수가 가능한 마우스 항-이뮤노글로불린 람다-유사 폴리펩티드 1 항체, 모노클로날[HSL11]의 항원 결합 부분, 예를 들어, CDR이다.
- [0446] 한 실시양태에서, 항원 결합 도메인은 상기 열거된 항체로부터의 1, 2, 3 (예를 들어, 모든 3)개의 중쇄 CDR, HC CDR1, HC CDR2 및 HC CDR3 및/또는 상기 열거된 항체로부터의 1, 2, 3 (예를 들어, 모든 3)개의 경쇄 CDR, LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3을 포함한다. 한 실시양태에서, 항원 결합 도메인은 상기 열거된 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 가변 경쇄 영역을 포함한다.
- [0447] 또 다른 측면에서, 항원 결합 도메인은 인간화 항체 또는 항체 단편을 포함한다. 일부 측면에서, 비-인간 항체는 인간화되며, 여기서 항체의 특정한 서열 또는 영역은 인간에서 자연적으로 생산되는 항체 또는 그의 단편에 대한 유사성을 증가시키도록 변형된다. 한 측면에서, 항원 결합 도메인은 인간화된다.
- [0448] 인간화 항체는 CDR-그라프팅 (예를 들어, 유럽 특허 번호 EP 239,400; 국제 공개 번호 WO 91/09967; 및 미국 특허 번호 5,225,539, 5,530,101, 및 5,585,089 참조, 각각 그의 전문이 본원에 참조로 포함됨), 베니어링 또는 표면 재구성 (예를 들어, 유럽 특허 번호 EP 592,106 및 EP 519,596; 문헌 [Padlan, 1991, *Molecular Immunology*, 28(4/5):489-498; Studnicka et al., 1994, *Protein Engineering*, 7(6):805-814; 및 Roguska et al., 1994, *PNAS*, 91:969-973] 참조, 각각 그의 전문이 본원에 참조로 포함됨), 채 셔플링 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,565,332 참조, 각각 그의 전문이 본원에 참조로 포함됨), 및 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 번호 US2005/0042664, 미국 특허 출원 공개 번호 US2005/0048617, 미국 특허 번호 6,407,213, 미국 특허 번호 5,766,886, 국제 공개 번호 WO 9317105, 문헌 [Tan et al., *J. Immunol.*, 169:1119-25 (2002), Caldas et al., *Protein Eng.*, 13(5):353-60 (2000), Morea et al., *Methods*, 20(3):267-79 (2000), Baca et al., *J. Biol. Chem.*, 272(16):10678-84 (1997), Roguska et al., *Protein Eng.*, 9(10):895-904 (1996), Couto et al., *Cancer Res.*, 55 (23 Supp):5973s-5977s (1995), Couto et al., *Cancer Res.*, 55(8):1717-22 (1995), Sandhu J S, *Gene*, 150(2):409-10 (1994), 및 Pedersen et al., *J. Mol. Biol.*, 235(3):959-73 (1994)] (각각 그의 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 기술을 포함하나 이에 제한되지는 않는 관련 기술분야에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 종종, 프레임워크 영역 내의 프레임워크 잔기는 항원 결합을 변경하기 위해, 예를 들어 개선시키기 위해 CDR 공여자 항체로부터의 상응하는 잔기로 치환될 것이다. 이들 프레임워크 치환은 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해, 예를 들어, 항원 결합에 중요한 프레임워크 잔기를 확인하기 위한 CDR과 프레임워크 잔기의 상호작용의 모델링 및 특정한 위치에서 비정상적인 프레임워크 잔기를 확인하기 위한 서열 비교에 의해 확인된다. (예를 들어, 문헌 [Queen et al.], 미국 특허 번호 5,585,089; 및 문헌 [Riechmann et al., 1988, *Nature*, 332:323] 참조, 그의 전문이 본원에 참조로 포함됨).
- [0449] 인간화 항체 또는 항체 단편은 비인간인 공급원으로부터의 것에 남아있는 1개 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 이들 비인간 아미노산 잔기는 종종 "유입" 잔기로 지칭되며, 전형적으로 "유입" 가변 도메인으로부터 유래된다. 본원에 제공된 바와 같이, 인간화 항체 또는 항체 단편은 비인간 이뮤노글로불린 분자로부터의 1개 이상의 CDR 및 프레임워크 영역을 포함하며 여기서 프레임워크를 포함하는 아미노산 잔기는 완전히 또는 대부분 인간 배선으로부터 유래된다. 항체 또는 항체 단편의 인간화를 위한 다수의 기술은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고 설치류 CDR 또는 CDR 서열로 인간 항체의 대응하는 서열을 치환함으로써, 즉, CDR-그라프팅 (EP 239,400; PCT 공개 번호 WO 91/09967; 및 미국 특허 번호 4,816,567; 6,331,415; 5,225,539; 5,530,101; 5,585,089; 6,548,640, 그의 내용 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 의해 윈터(Winter) 및 그의 동료들의 방법에 따라 본질적으로 수행될 수 있다 (Jones et al., *Nature*, 321:522-525 (1986); Riechmann et al., *Nature*, 332:323-327

(1988); Verhoeyen et al., Science, 239:1534-1536 (1988)). 이러한 인간화 항체 및 항체 단편에서, 무손상 인간 가변 도메인보다 실질적으로 더 작은 부분이 비인간 종으로부터의 상응하는 서열에 의해 치환되었다. 인간화 항체는 종종 일부 CDR 잔기 및 가능하게는 일부 프레임워크 (FR) 잔기가 설치류 항체의 유사한 부위로부터의 잔기에 의해 치환된 인간 항체이다. 항체 및 항체 단편의 인간화는 또한 베니어링 또는 표면 재구성 (EP 592,106; EP 519,596; 문헌 [Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28(4/5):489-498; Studnicka et al., Protein Engineering, 7(6):805-814 (1994); 및 Roguska et al., PNAS, 91:969-973 (1994)]) 또는 쇄 서플링 (미국 특허 번호 5,565,332) (그의 내용 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 의해 달성될 수 있다.

[0450] 인간화 항체를 제조하는 데 사용될 경쇄 및 중쇄 둘 다의 인간 가변 도메인의 선택은 항원성을 감소시킨다. 소위 "최적-피트" 방법에 따라, 설치류 항체의 가변 도메인의 서열은 공지된 인간 가변-도메인 서열의 전체 라이브러리에 대해 스크리닝된다. 설치류의 것과 가장 가까운 인간 서열이 이어져 인간화 항체를 위한 인간 프레임워크 (FR)로서 수용된다 (문헌 [Sims et al., J. Immunol., 151:2296 (1993); Chothia et al., J. Mol. Biol., 196:901 (1987)], 그의 내용 전문이 본원에 참조로 포함됨). 또 다른 방법은 경쇄 또는 중쇄의 특정한 하위군의 모든 인간 항체의 컨센서스 서열로부터 유래된 특정한 프레임워크를 사용한다. 동일한 프레임워크가 여러 상이한 인간화 항체를 위해 사용될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Nicholson et al. Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997); Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); Presta et al., J. Immunol., 151:2623 (1993)] 참조, 그의 내용 전문이 본원에 참조로 포함됨). 일부 실시양태에서, 중쇄 가변 영역의 프레임워크 영역, 예를 들어, 모든 4개의 프레임워크 영역은 VH4\_4-59 배선 서열로부터 유래된다. 한 실시양태에서, 프레임워크 영역은 예를 들어 상응하는 뮤린 서열에서의 아미노산으로부터 1, 2, 3, 4 또는 5개의 변형, 예를 들어, 치환을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역의 프레임워크 영역, 예를 들어 모든 4개의 프레임워크 영역은 VK3\_1.25 배선 서열로부터 유래된다. 한 실시양태에서, 프레임워크 영역은 예를 들어 상응하는 뮤린 서열에서의 아미노산으로부터 1, 2, 3, 4 또는 5개의 변형, 예를 들어, 치환을 포함할 수 있다.

[0451] 일부 측면에서, 항체 단편을 포함하는 본 발명의 CAR 조성물의 부분은 표적 항원에 대한 고친화도 및 다른 유리한 생물학적 특성을 보유하면서 인간화된다. 본 발명의 한 측면에 따르면, 인간화 항체 및 항체 단편은 모 및 인간화 서열의 3-차원 모델을 사용하여 모 서열 및 다양한 개념적 인간화 생성물의 분석 과정에 의해 제조된다. 3-차원 이뮤노글로불린 모델은 통상적으로 이용가능하고 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙하다. 선택된 후보 이뮤노글로불린 서열의 가능한 3-차원 입체형태적 구조를 예시하고 디스플레이하는 컴퓨터 프로그램이 이용가능하다. 이들 디스플레이의 검사는 후보 이뮤노글로불린 서열의 기능에서 잔기의 가능한 역할의 분석, 예를 들어, 후보 이뮤노글로불린이 표적 항원에 결합하는 능력에 영향을 미치는 잔기의 분석을 허용한다. 이러한 방식으로, FR 잔기는 목적하는 항체 또는 항체 단편 특징, 예컨대 표적 항원에 대한 증가된 친화도가 달성되도록 수용자 및 유입 서열로부터 선택되고 조합될 수 있다. 일반적으로, CDR 잔기는 항원 결합에 영향을 미치는 데 직접적으로 및 가장 실질적으로 수반된다.

[0452] 인간화 항체 또는 항체 단편은 원래의 항체와 유사한 항원 특이성, 예를 들어, 본 발명에서 본원에 기재된 바와 같은 인간 암 연관 항원에 결합하는 능력을 보유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체 또는 항체 단편은 본원에 기재된 바와 같은 인간 암 연관 항원에 대한 개선된 친화도 및/또는 결합 특이성을 가질 수 있다.

[0453] 한 측면에서, 본 발명의 항원 결합 도메인은 항체 또는 항체 단편의 특정한 기능적 특색 또는 특성을 특징으로 한다. 예를 들어, 한 측면에서, 항원 결합 도메인을 포함하는 본 발명의 CAR 조성물의 일부는 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원에 특이적으로 결합한다.

[0454] 한 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 항-암 연관 항원 결합 도메인은 단편, 예를 들어, 단일 쇄 가변 단편 (scFv)이다. 한 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 항-암 연관 항원 결합 도메인은 Fv, Fab, (Fab')<sub>2</sub>, 또는 이중-기능적 (예를 들어 이중-특이적) 하이브리드 항체이다 (예를 들어, 문헌 [Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987)]). 한 측면에서, 본 발명의 항체 및 그의 단편은 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원 단백질에 야생형 또는 증진된 친화도로 결합한다.

[0455] 일부 경우에, scFv는 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Bird et al., (1988) Science 242:423-426 및 Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883] 참조). scFv 분자는 가요성 폴리펩티드 링커를 사용하여 VH 및 VL 영역을 함께 연결함으로써 생산될 수 있다. scFv 분자는 최적화된 길이 및/또는 아미노산 조성을 갖는 링커 (예를 들어, Ser-Gly 링커)를 포함한다. 링커 길이는 scFv의 가변 영역이 폴딩하고 상호작용하는 방법에 크게 영향을 미칠 수 있다. 실제로, 짧은 폴리펩티드 링커



가 사용되는 경우 (예를 들어, 5-10개 아미노산),쇄내 폴딩이 방지된다.쇄간 폴딩은 또한 2개의 가변 영역을 함께 모아 기능적 에피토프 결합 부위를 형성하기 위해 요구된다.링커 배향 및 크기의 예를 위해, 예를 들어, 문헌 [Hollinger et al. 1993 Proc Natl Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448], 미국 특허 출원 공개 번호 2005/0100543, 2005/0175606, 2007/0014794, 및 PCT 공개 번호 W02006/020258 및 W02007/024715 (본원에 참조로 포함됨)를 참조한다.

[0456] scFv는 그의 VL 및 VH 영역 사이에 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50개, 또는 그 초과 아미노산 잔기의 링커를 포함할 수 있다.링커 서열은 임의의 자연 발생 아미노산을 포함할 수 있다.일부 실시양태에서,링커 서열은 아미노산 글리신 및 세린을 포함한다.또 다른 실시양태에서,링커 서열은 글리신 및 세린 반복부의 세트,예컨대 (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>을 포함하며,여기서 n은 1 이상의 양의 정수이다 (서열식별번호: 22).한 실시양태에서,링커는 (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub> (서열식별번호: 29) 또는 (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>3</sub> (서열식별번호: 30)일 수 있다.링커 길이의 변동은 활성을 유지 또는 증진시켜,활성 연구에서 우월한 효능을 일으킬 수 있다.

[0457] 또 다른 측면에서,항원 결합 도메인은 T 세포 수용체 ("TCR"), 또는 그의 단편, 예를 들어, 단일쇄 TCR (scTCR)이다.이러한 TCR을 제조하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.예를 들어,문헌 [Willemssen RA et al., Gene Therapy 7: 1369-1377 (2000); Zhang T et al., Cancer Gene Ther 11: 487-496 (2004); Aggen et al., Gene Ther. 19(4):365-74 (2012)]을 참조한다 (참고문헌은 그의 전문이 본원에 포함됨).예를 들어,링커 (예를 들어,가양성 펩티드)에 의해 연결된 T 세포 클론으로부터의 V $\alpha$  및 V $\beta$  유전자를 함유하는 scTCR이 조작될 수 있다.이러한 접근법은 그 자체는 세포내에 존재하나,이러한 항원의 단편 (펩티드)이 MHC에 의해 암 세포의 표면 상에 제시되는 암 연관 표적에 매우 유용하다.

[0458] 이중특이적 CAR

[0459] 한 실시양태에서,다중특이적 항체 분자는 이중특이적 항체 분자이다.이중특이적 항체는 2개 이하의 항원에 대해 특이성을 갖는다.이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제1 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제2 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열을 특징으로 한다.한 실시양태에서,제1 및 제2 에피토프는 동일한 항원, 예를 들어,동일한 단백질 (또는 다량체 단백질의 서브유닛) 상에 존재한다.한 실시양태에서,제1 및 제2 에피토프는 중첩된다.한 실시양태에서,제1 및 제2 에피토프는 중첩되지 않는다.한 실시양태에서,제1 및 제2 에피토프는 상이한 항원, 예를 들어,상이한 단백질 (또는 다량체 단백질의 상이한 서브유닛) 상에 존재한다.한 실시양태에서,이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄 가변 도메인 서열 및 경쇄 가변 도메인 서열 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄 가변 도메인 서열 및 경쇄 가변 도메인 서열을 포함한다.한 실시양태에서,이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체를 포함한다.한 실시양태에서,이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체 또는 그의 단편, 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체 또는 그의 단편을 포함한다.한 실시양태에서,이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 scFv 또는 그의 단편, 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 scFv 또는 그의 단편을 포함한다.

[0460] 특정 실시양태에서,항체 분자는 다중-특이적 (예를 들어,이중특이적 또는 삼중특이적) 항체 분자이다.이중특이적 또는 이중이량체 항체 분자를 생성하기 위한 프로토콜은 관련 기술분야에 공지되어 있으며;예를 들어,US 5731168에 기재된 "노브 인 홀" 접근법;예를 들어,W0 09/089004, W0 06/106905 및 W0 2010/129304에 기재된 정전기적 스티어링 Fc 쌍형성;예를 들어,W0 07/110205에 기재된 바와 같은 가닥 교환 조작된 도메인 (SEED) 이중이량체 형성;예를 들어,W0 08/119353, W0 2011/131746, 및 W0 2013/060867에 기재된 바와 같은 Fab 아암 교환;예를 들어,US 4433059에 기재된 바와 같은,예를 들어,아민-반응성 기 및 술폰히드릴 반응성 기를 갖는 이중이관능성 시약을 사용하여 이중-특이적 구조를 생성하는 항체 가교에 의한 이중 항체 접합체;예를 들어,US 4444878에 기재된 바와 같은,2개의 중쇄 사이의 디설피드 결합의 환원 및 산화 사이클을 통해 상이한 항체로부터 절반 항체 (중쇄-경쇄 쌍 또는 Fab)를 재조합시킴으로써 생성된 이중특이적 항체 결정기;삼관능성 항체,예를 들어,US5273743에 기재된 바와 같은,예를 들어,술폰히드릴 반응성 기를 통해 가교된 3개의 Fab' 단편;생합성 결합 단백질,예를 들어,US5534254에 기재된 바와 같은,예를 들어 C-말단 꼬리를 통해,바람직하게는 디설피드 또는 아민-반응성 화학적 가교를 통해 가교된 scFv의 쌍;이중기능적 항체,예를 들어 US5582996에 기재된 바와 같은,예를 들어,불변 도메인을 대체한 류신 지퍼 (예를 들어,c-fos 및 c-jun)를 통해 이량체화된 상이한 결합 특이성을 갖는 Fab 단편;이중특이적 및 올리고특이적 1가- 및 올리고가 수용체,예

를 들어, US5591828에 기재된 바와 같은, 예를 들어, 한 항체의 CH1 영역과 전형적으로 경쇄와 회합된 다른 항체의 VH 영역 사이에 폴리펩티드 스페이서를 통해 연결된 2개의 항체 (2개의 Fab 단편)의 VH-CH1 영역; 이중특이적 DNA-항체 접합체, 예를 들어, US5635602에 기재된 바와 같은, 예를 들어, DNA의 이중 가닥 조각을 통한 항체 또는 Fab 단편의 가교; 이중특이적 융합 단백질, 예를 들어, US5637481에 기재된 바와 같은, 예를 들어, 2개의 scFv를, 이들과 전체 불변 영역 사이의 친수성 나선 펩티드 링커와 함께 함유하는 발현 구축물; 다가 및 다중특이적 결합 단백질, 예를 들어, US5837242에 기재된 바와 같은, 예를 들어, 일반적으로 디아바디로 칭해지는, Ig 중쇄 가변 영역의 결합 영역을 갖는 제1 도메인, 및 Ig 경쇄 가변 영역의 결합 영역을 갖는 제2 도메인을 갖는 폴리펩티드의 이량체 (이중특이적, 삼중특이적, 또는 사중특이적 분자를 생성하는 보다 고차원의 구조가 또한 포괄됨); 예를 들어, US5837821에 기재된 바와 같은, 연결된 VL 및 VH 쇄가, 이량체화되어 이중특이적/다가 분자를 형성할 수 있는 항체 힌지 영역 및 CH3 영역에 펩티드 스페이서로 추가로 연결된, 미니바디 구축물; 예를 들어, US5844094에 기재된 바와 같은, 이중특이적 디아바디를 형성하기 위한 이량체, 삼량체 및 사량체를 형성할 수 있는, 짧은 펩티드 링커 (예를 들어, 5 또는 10개 아미노산)를 사용하거나 또는 링커가 전혀 없이 어느 하나의 배향으로 연결된 VH 및 VL 도메인; 예를 들어, US5864019에 기재된 바와 같은, 일련의 FV (또는 scFv)를 형성하기 위해 VL 도메인과 추가로 회합된, C-말단에서 가교가능한 기와의 펩티드 연결에 의해 연결된 VH 도메인 (또는 패밀리 구성원 내의 VL 도메인)의 스트링; 및 예를 들어, US5869620에 기재된 바와 같은, scFv 또는 디아바디 유형 포맷 둘 다를 사용하여, 예를 들어, 동중2가, 이중2가, 3가, 및 4가 구조를 형성하기 위해 비-공유 또는 화학적 가교를 통해 다가 구조로 조합된, 펩티드 링커를 통해 연결된 VH 및 VL 도메인 둘 다를 갖는 단일 쇄 결합 폴리펩티드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가의 예시적인 다중특이적 및 이중특이적 분자 및 그의 제조 방법은, 예를 들어,

US5910573,

US5932448, US5959083, US5989830, US6005079, US6239259, US6294353, US6333396,  
US6476198, US6511663, US6670453, US6743896, US6809185, US6833441, US7129330,  
US7183076, US7521056, US7527787, US7534866, US7612181, US2002004587A1,  
US2002076406A1, US2002103345A1, US2003207346A1, US2003211078A1,  
US2004219643A1, US2004220388A1, US2004242847A1, US2005003403A1,  
US2005004352A1, US2005069552A1, US2005079170A1, US2005100543A1,  
US2005136049A1, US2005136051A1, US2005163782A1, US2005266425A1,  
US2006083747A1, US2006120960A1, US2006204493A1, US2006263367A1,  
US2007004909A1, US2007087381A1, US2007128150A1, US2007141049A1,  
US2007154901A1, US2007274985A1, US2008050370A1, US2008069820A1,  
US2008152645A1, US2008171855A1, US2008241884A1, US2008254512A1,  
US2008260738A1, US2009130106A1, US2009148905A1, US2009155275A1,  
US2009162359A1, US2009162360A1, US2009175851A1, US2009175867A1,  
US2009232811A1, US2009234105A1, US2009263392A1, US2009274649A1, EP346087A2,  
WO0006605A2, WO02072635A2, WO04081051A1, WO06020258A2, WO2007044887A2,  
WO2007095338A2, WO2007137760A2, WO2008119353A1, WO2009021754A2,  
WO2009068630A1, WO9103493A1, WO9323537A1, WO9409131A1, WO9412625A2,  
WO9509917A1, WO9637621A2, WO9964460A1

에서 확인된다. 상

기 참조된 출원의 내용은 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0461]

이중특이적 항체 분자의 각각의 항체 또는 항체 단편 (예를 들어, scFv) 내에서, VH는 VL의 상류 또는 하류일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상류 항체 또는 항체 단편 (예를 들어, scFv)은 그의 VL (VL<sub>1</sub>)의 상류의 그의 VH (VH<sub>1</sub>)와 배열되고, 하류 항체 또는 항체 단편 (예를 들어, scFv)은 그의 VH (VH<sub>2</sub>)의 상류의 그의 VL (VL<sub>2</sub>)과 함께 배열되어, 전체적인 이중특이적 항체 분자가 배열 VH<sub>1</sub>-VL<sub>1</sub>-VL<sub>2</sub>-VH<sub>2</sub>를 갖도록 한다. 다른 실시양태에서, 상류 항체 또는 항체 단편 (예를 들어, scFv)은 그의 VH (VH<sub>1</sub>)의 상류의 그의 VL (VL<sub>1</sub>)과 배열되고, 하류 항체 또는 항체 단편 (예를 들어, scFv)은 그의 VL (VL<sub>2</sub>)의 상류의 그의 VH (VH<sub>2</sub>)와 배열되어, 전체적인 이중특이적 항체

분자가 배열 VL<sub>1</sub>-VH<sub>1</sub>-VH<sub>2</sub>-VL<sub>2</sub>를 갖도록 한다. 임의로, 링커는 2개의 항체 또는 항체 단편 (예를 들어, scFv) 사이, 예를 들어, 구축물이 VH<sub>1</sub>-VL<sub>1</sub>-VL<sub>2</sub>-VH<sub>2</sub>로 배열된 경우에 VL<sub>1</sub>과 VL<sub>2</sub> 사이, 또는 구축물이 VL<sub>1</sub>-VH<sub>1</sub>-VH<sub>2</sub>-VL<sub>2</sub>로 배열된 경우에 VH<sub>1</sub>과 VH<sub>2</sub> 사이에 배치된다. 링커는 본원에 기재된 바와 같은 링커, 예를 들어 (Gly<sub>4</sub>-Ser)<sub>n</sub> 링커일 수 있으며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6, 바람직하게는 4 (서열식별번호: 72)이다. 일반적으로, 2개의 scFv 사이의 링커는 2개의 scFv의 도메인 사이의 쌍형성오류를 피하기 위해 충분히 길어야 한다. 임의로, 링커는 제1 scFv의 VL과 VH 사이에 배치된다. 임의로, 링커는 제2 scFv의 VL과 VH 사이에 배치된다. 다중 링커를 갖는 구축물에서, 링커 중 임의의 2개 이상은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 이중특이적 CAR은 VL, VH, 및 임의로 1개 이상의 링커를 본원에 기재된 바와 같은 배열로 포함한다.

[0462] 안정성 및 돌연변이

[0463] 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원에 대한 항원 결합 도메인, 예를 들어, scFv 분자 (예를 들어, 가용성 scFv)의 안정성은 통상적인 대조군 scFv 분자 또는 전장 항체의 생물물리학적 특성 (예를 들어, 열적 안정성)을 참조하여 평가될 수 있다. 한 실시양태에서, 인간화 scFv는 기재된 검정에서 대조군 결합 분자 (예를 들어 통상적인 scFv 분자)보다 약 0.1, 약 0.25, 약 0.5, 약 0.75, 약 1, 약 1.25, 약 1.5, 약 1.75, 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 약 4, 약 4.5, 약 5, 약 5.5, 약 6, 약 6.5, 약 7, 약 7.5, 약 8, 약 8.5, 약 9, 약 9.5, 약 10 °C, 약 11 °C, 약 12 °C, 약 13 °C, 약 14 °C, 또는 약 15 °C 더 큰 열적 안정성을 갖는다.

[0464] 본원에 기재된 암 연관 항원에 대한 항원 결합 도메인, 예를 들어 scFv의 개선된 열적 안정성은 후속적으로 전체 CAR 구축물에 부여되어, CAR 구축물의 개선된 치료적 특성을 일으킨다. 본원에 기재된 암 연관 항원의 항원 결합 도메인, 예를 들어 scFv의 열적 안정성은 통상적인 항체에 비해 적어도 약 2 °C 또는 3 °C만큼 개선될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 암 연관 항원의 항원 결합 도메인, 예를 들어 scFv는 통상적인 항체에 비해 1 °C 개선된 열적 안정성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 암 연관 항원의 항원 결합 도메인, 예를 들어 scFv는 통상적인 항체에 비해 2 °C 개선된 열적 안정성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, scFv는 통상적인 항체에 비해 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 °C 개선된 열적 안정성을 갖는다. 비교는, 예를 들어 본원에 개시된 scFv 분자와 scFv VH 및 VL이 유래된 항체의 scFv 분자 또는 Fab 단편 사이에 이루어질 수 있다. 열적 안정성은 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서, T<sub>m</sub>이 측정될 수 있다. T<sub>m</sub>을 측정하는 방법 및 단백질 안정성을 결정하는 다른 방법이 하기에 보다 상세하게 기재되어 있다.

[0465] scFv에서의 돌연변이 (가용성 scFv의 인간화 또는 직접 돌연변이유발을 통해 발생함)는 scFv의 안정성을 변경하고 scFv 및 CAR 구축물의 전체적인 안정성을 개선시킨다. 인간화 scFv의 안정성은 측정치 예컨대 T<sub>m</sub>, 온도 변성 및 온도 응집을 사용하여 무린 scFv에 대해 비교된다.

[0466] 돌연변이체 scFv의 결합 능력은 관련 기술분야에 공지되어 있고 본원에 기재된 검정을 사용하여 결정될 수 있다.

[0467] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 암 연관 항원의 항원 결합 도메인, 예를 들어 scFv는 돌연변이된 scFv가 CAR 구축물에 개선된 안정성을 부여하도록 인간화 과정으로부터 발생한 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 암 연관 항원의 항원 결합 도메인, 예를 들어 scFv는 돌연변이된 scFv가 CAR 구축물에 개선된 안정성을 부여하도록 인간화 과정으로부터 발생한 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개의 돌연변이를 포함한다.

[0468] 단백질 안정성을 평가하는 방법

[0469] 항원 결합 도메인의 안정성은, 예를 들어, 하기에 기재되는 방법을 사용하여 평가될 수 있다. 이러한 방법은 가장 덜 안정한 도메인이 먼저 언폴딩되거나 또는 협동적으로 언폴딩되는 다중도메인 유닛 (예를 들어, 단일 언폴딩 전이를 나타내는 다중도메인 단백질)의 전체적인 안정성 역치를 제한하는 다중 열적 언폴딩 전이의 결정을 가능하게 한다. 가장 덜 안정한 도메인은 다수의 추가의 방식으로 확인될 수 있다. 돌연변이유발은 어떤 도메인이 전체적인 안정성을 제한하는지 프로빙하기 위해 수행될 수 있다. 추가적으로, 다중도메인 단백질의 프로테아제 저항성은 가장 덜 안정한 도메인이 DSC 또는 다른 분광학적 방법을 통해 본질적으로 언폴딩되는 것으로 공지된 조건 하에 수행될 수 있다 (Fontana, et al., (1997) Fold. Des., 2: R17-26; Dimasi et al. (2009) J. Mol. Biol. 393: 672-692). 가장 덜 안정한 도메인이 확인되면, 이러한 도메인 (또는 그의 부분)을 코딩하는 서열이 방법에서 시험 서열로서 사용될 수 있다.



- [0470] a) 열적 안정성
- [0471] 조성물의 열적 안정성은 관련 기술분야에 공지된 다수의 비-제한적 생물물리학적 또는 생화학적 기술을 사용하여 분석될 수 있다. 특정 실시양태에서, 열적 안정성은 분석적 분광분석법에 의해 평가된다.
- [0472] 예시적인 분석적 분광분석 방법은 시차 주사 열량측정 (DSC)이다. DSC는 대부분의 단백질 또는 단백질 도메인의 언폴딩을 수반하는 열 흡광도에 감수성인 열량계를 사용한다 (예를 들어, 문헌 [Sanchez-Ruiz, et al., Biochemistry, 27: 1648-52, 1988] 참조). 단백질의 열적 안정성을 결정하기 위해, 단백질의 샘플이 열량계 내로 삽입되고 온도가 Fab 또는 scFv가 언폴딩될 때까지 상승된다. 단백질이 언폴딩되는 온도는 전체적인 단백질 안정성을 나타낸다.
- [0473] 또 다른 예시적인 분석적 분광분석 방법은 원형 이색성 (CD) 분광분석법이다. CD 분광측정법은 증가하는 온도의 함수로서 조성물의 광학 활성을 측정한다. 원형 이색성 (CD) 분광분석법은 구조적 비대칭으로 인해 발생하는 좌선회 편광 대 우선회 편광의 흡수에서의 차이를 측정한다. 불규칙적 또는 언폴딩된 구조는 규칙적 또는 폴딩된 구조의 것과 매우 상이한 CD 스펙트럼을 생성한다. CD 스펙트럼은 증가하는 온도의 변성 효과에 대한 단백질의 감수성을 반영하고 따라서 단백질의 열적 안정성을 나타낸다 (문헌 [van Mierlo and Steemsma, J. Biotechnol., 79(3):281-98, 2000] 참조).
- [0474] 열적 안정성을 측정하기 위한 또 다른 예시적인 분석적 분광분석 방법은 형광 방출 분광분석법이다 (상기 문헌 [van Mierlo and Steemsma] 참조). 열적 안정성을 측정하기 위한 또 다른 예시적인 분석적 분광분석 방법은 핵자기 공명 (NMR) 분광분석법이다 (예를 들어, 상기 문헌 [van Mierlo and Steemsma] 참조).
- [0475] 조성물의 열적 안정성은 생화학적으로 측정될 수 있다. 열적 안정성을 평가하기 위한 예시적인 생화학적 방법은 열 켈린지 검정이다. "열 켈린지 검정"에서, 조성물은 설정된 기간 동안 소정의 범위의 상승된 온도에 적용된다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 시험 scFv 분자 또는 scFv 분자를 포함하는 분자는 소정의 범위의 증가하는 온도에, 예를 들어, 1-1.5시간 동안 적용된다. 단백질의 활성이 이어서 관련 생화학적 검정에 의해 검정된다. 예를 들어, 단백질이 결합 단백질 (예를 들어 scFv 또는 scFv-함유 폴리펩티드)인 경우에, 결합 단백질의 결합 활성은 기능적 또는 정량적 ELISA에 의해 결정될 수 있다.
- [0476] 이러한 검정은 이. 콜라이 및 고처리량 스크리닝을 사용하여 고-처리량 포맷 및 실시예에 개시되는 포맷으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 암 연관 항원에 대한 항원 결합 도메인을 포함하는 항원 결합 도메인, 예를 들어, scFv 변이체의 라이브리리는 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 암 연관 항원에 대한 항원 결합 도메인, 예를 들어, scFv, 발현은 유도될 수 있고, 예를 들어, 본원에 기재된 암 연관 항원에 대한 항원 결합 도메인, 예를 들어, scFv는 열 켈린지에 적용될 수 있다. 켈린지된 시험 샘플은 결합에 대해 검정될 수 있고 안정한, 본원에 기재된 암 연관 항원에 대한 항원 결합 도메인, 예를 들어 scFv는 확대되고 추가로 특징화될 수 있다.
- [0477] 열적 안정성은 임의의 상기 기술 (예를 들어 분석적 분광분석 기술)을 사용하여 조성물의 용융 온도 ( $T_m$ )를 측정함으로써 평가된다. 용융 온도는 조성물의 분자의 50%가 폴딩된 상태로 존재하는 열 전이 곡선의 중간점에서의 온도이다 (예를 들어, 문헌 [Dimasi et al. (2009) J. Mol Biol. 393: 672-692] 참조). 한 실시양태에서, 본원에 기재된 암 연관 항원에 대한 항원 결합 도메인, 예를 들어, scFv에 대한  $T_m$  값은 약 40°C, 41°C, 42°C, 43°C, 44°C, 45°C, 46°C, 47°C, 48°C, 49°C, 50°C, 51°C, 52°C, 53°C, 54°C, 55°C, 56°C, 57°C, 58°C, 59°C, 60°C, 61°C, 62°C, 63°C, 64°C, 65°C, 66°C, 67°C, 68°C, 69°C, 70°C, 71°C, 72°C, 73°C, 74°C, 75°C, 76°C, 77°C, 78°C, 79°C, 80°C, 81°C, 82°C, 83°C, 84°C, 85°C, 86°C, 87°C, 88°C, 89°C, 90°C, 91°C, 92°C, 93°C, 94°C, 95°C, 96°C, 97°C, 98°C, 99°C, 100°C이다. 한 실시양태에서, IgG에 대한  $T_m$  값은 약 40°C, 41°C, 42°C, 43°C, 44°C, 45°C, 46°C, 47°C, 48°C, 49°C, 50°C, 51°C, 52°C, 53°C, 54°C, 55°C, 56°C, 57°C, 58°C, 59°C, 60°C, 61°C, 62°C, 63°C, 64°C, 65°C, 66°C, 67°C, 68°C, 69°C, 70°C, 71°C, 72°C, 73°C, 74°C, 75°C, 76°C, 77°C, 78°C, 79°C, 80°C, 81°C, 82°C, 83°C, 84°C, 85°C, 86°C, 87°C, 88°C, 89°C, 90°C, 91°C, 92°C, 93°C, 94°C, 95°C, 96°C, 97°C, 98°C, 99°C, 100°C이다. 한 실시양태에서, 다가 항체에 대한  $T_m$  값은 약 40°C, 41°C, 42°C, 43°C, 44°C, 45°C, 46°C, 47°C, 48°C, 49°C, 50°C, 51°C, 52°C, 53°C, 54°C, 55°C, 56°C, 57°C, 58°C, 59°C, 60°C, 61°C, 62°C, 63°C, 64°C, 65°C, 66°C, 67°C, 68°C, 69°C, 70°C, 71°C, 72°C, 73°C, 74°C, 75°C, 76°C, 77°C, 78°C, 79°C, 80°C, 81°C, 82°C, 83°C, 84°C, 85°C, 86°C, 87°C, 88°C, 89°C, 90°C, 91°C, 92°C, 93°C, 94°C, 95°C, 96°C, 97°C, 98°C, 99°C, 100°C이다.
- [0478] 열적 안정성은 또한 분석적 열량측정 기술 (예를 들어 DSC)을 사용하여 조성물의 비열 또는 열 용량 ( $C_p$ )을 측

정함으로써 평가된다. 조성물의 비열은 1mol의 물의 온도를 1℃만큼 상승시키기 위해 요구되는 에너지 (예를 들어 kcal/mol 단위)이다. 큰 Cp는 변성된 또는 불활성 단백질 조성물의 특징이다. 조성물의 열 용량의 변화 ( $\Delta C_p$ )는 그의 열 전이 전 및 후에 조성물의 비열을 결정함으로써 측정된다. 열적 안정성은 또한 언폴딩의 깁스(Gibbs) 자유 에너지 ( $\Delta G$ ), 언폴딩의 엔탈피 ( $\Delta H$ ), 또는 언폴딩의 엔트로피 ( $\Delta S$ )를 포함한 열역학적 안정성의 다른 파라미터를 측정하거나 또는 결정함으로써 평가될 수 있다. 상기 생화학적 검정 중 하나 이상 (예를 들어 열 쉐런지 검정)이, 조성물의 50%가 그의 활성 (예를 들어 결합 활성)을 보유하는 온도 (즉,  $T_c$  값)를 결정하는 데 사용된다.

[0479] 게다가, 본원에 기재된 암 연관 항원의 항원 결합 도메인, 예를 들어, scFv에 대한 돌연변이가, 본원에 기재된 암 연관 항원의 비돌연변이된 항원 결합 도메인, 예를 들어, scFv와 비교하여, 본원에 기재된 암 연관 항원의 항원 결합 도메인, 예를 들어, scFv의 열적 안정성을 변경하기 위해 이루어질 수 있다. 본원에 기재된 암 연관 항원의 인간화 항원 결합 도메인, 예를 들어 scFv가 CAR 구축물 내로 혼입된 경우에, 본원에 기재된 암 연관 항원의 항원 결합 도메인, 예를 들어 인간화 scFv는 본 발명의 전체적인 CAR에 열적 안정성을 부여한다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 암 연관 항원에 대한 항원 결합 도메인, 예를 들어, scFv는 본원에 기재된 암 연관 항원의 항원 결합 도메인, 예를 들어, scFv에 열적 안정성을 부여하는 단일 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 암 연관 항원에 대한 항원 결합 도메인, 예를 들어, scFv는 본원에 기재된 암 연관 항원에 대한 항원 결합 도메인, 예를 들어, scFv에 열적 안정성을 부여하는 다중 돌연변이를 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 암 연관 항원에 대한 항원 결합 도메인, 예를 들어, scFv에서의 다중 돌연변이는 본원에 기재된 암 연관 항원 결합 도메인에 대한 항원 결합 도메인, 예를 들어, scFv의 열적 안정성에 대해 상가적 효과를 갖는다.

[0480] b) % 응집

[0481] 조성물의 안정성은 그의 응집 성향을 측정함으로써 결정될 수 있다. 응집은 다수의 비-제한적인 생화학적 또는 생물물리학적 기술에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 조성물의 응집은 크로마토그래피, 예를 들어 크기-배제 크로마토그래피 (SEC)를 사용하여 평가될 수 있다. SEC는 분자를 크기에 기초하여 분리한다. 칼럼은, 이온 및 소분자는 그의 내부에 수용하지만 큰 것은 수용하지 않을 중합체 겔의 반-고체 비드로 채워진다. 단백질 조성물이 칼럼의 상단에 적용되는 경우에, 치밀하게 폴딩된 단백질 (즉, 비-응집된 단백질)은 큰 단백질 응집체에 이용가능한 것보다 더 큰 부피의 용매를 통해 분포된다. 그 결과, 큰 응집체는 칼럼을 통해 보다 신속하게 이동하고, 이러한 방식으로 혼합물이 그의 성분으로 분리되거나 또는 분획화될 수 있다. 각각의 분획은 그가 겔로부터 용리됨에 따라 (예를 들어 광 산란에 의해) 개별적으로 정량화될 수 있다. 따라서, 조성물의 % 응집은 분획의 농도를 겔에 적용된 단백질의 총 농도와 비교함으로써 결정될 수 있다. 안정한 조성물은 칼럼으로부터 본질적으로 단일 분획으로서 용리되고 용리 프로파일 또는 크로마토그램에서 본질적으로 단일 피크로서 나타난다.

[0482] c) 결합 친화도

[0483] 조성물의 안정성은 그의 표적 결합 친화도를 결정함으로써 평가될 수 있다. 결합 친화도를 결정하기 위한 매우 다양한 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있다. 결합 친화도를 결정하기 위한 예시적인 방법은 표면 플라즈몬 공명을 사용한다. 표면 플라즈몬 공명은 예를 들어 비아코어(BIAcore) 시스템 (파마시아 바이오센서 아베 (Pharmacia Biosensor AB), 스웨덴 옅살라 및 미국 뉴저지주 피스카타웨이)을 사용하여, 바이오센서 매트릭스 내에서 단백질 농도에서의 변경을 검출함으로써 실시간 생물특이적 상호작용의 분석을 가능하게 하는 광학 현상이다. 추가의 설명에 대해서는, 문헌 [Jonsson, U., et al. (1993) Ann. Biol. Clin. 51:19-26; Jonsson, U., i (1991) Biotechniques 11:620-627; Johnsson, B., et al. (1995) J. Mol. Recognit. 8:125-131; 및 Johnsson, B., et al. (1991) Anal. Biochem. 198:268-277]을 참조한다.

[0484] 한 측면에서, CAR의 항원 결합 도메인은 본원에 기재된 항원 결합 도메인 아미노산 서열과 상동성인 아미노산 서열을 포함하고, 항원 결합 도메인은 본원에 기재된 항원 결합 도메인의 목적하는 기능적 특성을 보유한다.

[0485] 하나의 구체적 측면에서, 본 발명의 CAR 조성물은 항체 단편을 포함한다. 추가 측면에서, 항체 단편은 scFv를 포함한다.

[0486] 다양한 측면에서, CAR의 항원 결합 도메인은 1개 또는 둘 다의 가변 영역 (예를 들어, VH 및/또는 VL) 내의, 예를 들어 1개 이상의 CDR 영역 내의 및/또는 1개 이상의 프레임워크 영역 내의 1개 이상의 아미노산을 변형시킴으로써 조작된다. 하나의 구체적 측면에서, 본 발명의 CAR 조성물은 항체 단편을 포함한다. 추가 측면에서,

항체 단편은 scFv를 포함한다.

- [0487] 본 발명의 항체 또는 항체 단편이, 이들이 아미노산 서열에서는 달라지지만 (예를 들어, 야생형으로부터) 목적하는 활성에서는 달라지지 않도록 추가로 변형될 수 있음이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, "비-필수" 아미노산 잔기에서 아미노산 치환을 일으키는 추가의 뉴클레오타이드 치환은 단백질로 제조될 수 있다. 예를 들어, 분자의 비필수 아미노산 잔기는 동일한 측쇄 패밀리로부터의 또 다른 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 아미노산의 스트링은 측쇄 패밀리 구성원의 순서 및/또는 조성에서 상이한 구조적으로 유사한 스트링으로 대체될 수 있고, 예를 들어 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체된 보존적 치환이 이루어질 수 있다.
- [0488] 염기성 측쇄 (예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄 (예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄 (예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄 (예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지형 측쇄 (예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄 (예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 포함하는, 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리가 관련 기술분야에 정의되어 있다.
- [0489] 2개 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열과 관련하여 퍼센트 동일성은 동일한 2개 이상의 서열을 지칭한다. 하기 서열 비교 알고리즘 중 하나를 사용하여 또는 수동 정렬 및 육안 검사에 의해 측정된 바와 같은 비교 윈도우, 또는 지정된 영역에 걸쳐 최대 상응을 위해 비교 및 정렬된 경우, 2개의 서열이 명시된 백분율의 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드를 가질 경우에 (예를 들어, 명시된 영역에 걸쳐, 또는 명시되지 않은 경우에 전체 서열에 걸쳐 60% 동일성, 임의로 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일성), 2개의 서열은 "실질적으로 동일하다". 임의로, 동일성은 적어도 약 50개의 뉴클레오타이드 (또는 10개의 아미노산) 길이인 영역에 걸쳐, 또는 보다 바람직하게는 100 내지 500 또는 1000개 또는 그 초과 뉴클레오타이드 (또는 20, 50, 200개 또는 그 초과 아미노산) 길이인 영역에 걸쳐 존재한다.
- [0490] 서열 비교를 위해, 전형적으로 1개의 서열은 시험 서열이 비교되는 참조 서열로서 작용한다. 서열 비교 알고리즘을 사용하는 경우에, 시험 및 참조 서열은 컴퓨터에 입력되고, 필요한 경우에 하위서열 좌표가 지정되고, 서열 알고리즘 프로그램 파라미터가 지정된다. 디폴트 프로그램 파라미터가 사용될 수 있거나, 또는 대안적 파라미터가 지정될 수 있다. 서열 비교 알고리즘이 이어서 프로그램 파라미터에 기초하여, 참조 서열 대비 시험 서열에 대한 퍼센트 서열 동일성을 계산한다. 비교를 위한 서열의 정렬 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 비교를 위한 서열의 최적 정렬은, 예를 들어, 문헌 [Smith and Waterman, (1970) Adv. Appl. Math. 2:482c]의 국부 상동성 알고리즘, 문헌 [Needleman and Wunsch, (1970) J. Mol. Biol. 48:443]의 상동성 정렬 알고리즘, 문헌 [Pearson and Lipman, (1988) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444]의 유사성 검색 방법, 이들 알고리즘의 컴퓨터 구현 (위스콘신 제네틱스 소프트웨어 패키지(Wisconsin Genetics Software Package)의 GAP, BESTFIT, FASTA, 및 TFASTA, 제네틱스 컴퓨터 그룹(Genetics Computer Group), 위스콘신주 매디슨 사이언스 드라이브 575), 또는 수동 정렬 및 육안 검사 (예를 들어, 문헌 [Brent et al., (2003) Current Protocols in Molecular Biology] 참조)에 의해 수행될 수 있다.
- [0491] 퍼센트 서열 동일성 및 서열 유사성을 결정하는 데 적합한 알고리즘의 2가지 예는 각각 문헌 (Altschul et al., (1977) Nuc. Acids Res. 25:3389-3402) 및 [Altschul et al., (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410]에 기재된 BLAST 및 BLAST 2.0 알고리즘이다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 국립 생물 정보 센터를 통해 공중 이용가능하다.
- [0492] 2개의 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성은 또한 PAM120 가중치 잔기 표, 12의 갭 길이 페널티 및 4의 캡 페널티를 사용하여 ALIGN 프로그램 (버전 2.0) 내로 혼입된 문헌 [E. Meyers and W. Miller, (1988) Comput. Appl. Biosci. 4:11-17]의 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다. 게다가, 2개의 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성은 Blossum(Blossom) 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 16, 14, 12, 10, 8, 6, 또는 4의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6의 길이 가중치를 사용하여 GCG 소프트웨어 패키지의 GAP 프로그램 (www.gcg.com에서 입수가능함) 내로 혼입된 문헌 [Needleman and Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48:444-453] 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0493] 한 측면에서, 본 발명은 기능적으로 등가인 분자를 생성하는 출발 항체 또는 단편 (예를 들어, scFv) 아미노산 서열의 변형을 고려한다. 예를 들어, CAR 내에 포함된 본원에 기재된 암 연관 항원에 대한 항원 결합 도메인, 예를 들어 scFv의 VH 또는 VL은 본원에 기재된 암 연관 항원에 대한 항원 결합 도메인, 예를 들어 scFv의 출발

VH 또는 VL 프레임워크 영역의 적어도 약 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일성을 보유하도록 변형될 수 있다. 본 발명은 기능적으로 등가인 분자를 생성하기 위해 전체 CAR 구축물의 변형, 예를 들어 CAR 구축물의 다양한 도메인의 1개 이상의 아미노산 서열의 변형을 고려한다. CAR 구축물은 출발 CAR 구축물의 적어도 약 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일성을 보유하도록 변형될 수 있다.

[0494] 막횡단 도메인

[0495] 막횡단 도메인과 관련하여, 다양한 실시양태에서, CAR은 CAR의 세포외 도메인에 부착된 막횡단 도메인을 포함하도록 설계될 수 있다. 막횡단 도메인은 막횡단 영역에 인접한 1개 이상의 추가의 아미노산, 예를 들어, 막횡단 도메인이 유래된 단백질의 세포외 영역과 회합된 1개 이상의 아미노산 (예를 들어, 세포외 영역의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 최대 15개의 아미노산) 및/또는 막횡단 도메인이 유래된 단백질의 세포내 영역과 회합된 1개 이상의 추가의 아미노산 (예를 들어, 세포내 영역의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 최대 15개의 아미노산)을 포함할 수 있다. 한 측면에서, 막횡단 도메인은 CAR의 다른 도메인 중 1개와 회합된 것이며 예를 들어, 한 실시양태에서, 막횡단 도메인은 신호전달 도메인, 공동자극 도메인 또는 힌지 도메인이 유래된 동일한 단백질로부터의 것일 수 있다. 한 측면에서, 막횡단 도메인은 CAR의 임의의 다른 도메인이 유래된 동일한 단백질로부터 유래되지 않는다. 일부 경우에, 막횡단 도메인은 이러한 도메인이 동일한 또는 상이한 표면 막 단백질의 막횡단 도메인에 결합하는 것을 피하기 위해, 예를 들어, 수용체 복합체의 다른 구성원과의 상호작용을 최소화하기 위해 선택되거나 또는 아미노산 치환에 의해 변형될 수 있다. 한 측면에서, 막횡단 도메인은 CAR-발현 세포의 세포 표면 상의 또 다른 CAR과의 동종이량체화가 가능하다. 상이한 측면에서, 막횡단 도메인의 아미노산 서열은 동일한 CAR-발현 세포에 존재하는 천연 결합 파트너의 결합 도메인과의 상호작용을 최소화하기 위해 변형되거나 또는 치환될 수 있다.

[0496] 막횡단 도메인은 천연 또는 재조합 공급원으로부터 유래될 수 있다. 공급원이 천연인 경우에, 도메인은 임의의 막-결합 또는 막횡단 단백질로부터 유래될 수 있다. 한 측면에서, 막횡단 도메인은 CAR이 표적에 결합할 때마다 세포내 도메인(들)에 신호전달을 할 수 있다. 본 발명에서 특히 유용한 막횡단 도메인은 적어도 예를 들어, T-세포 수용체, CD28, CD27, CD3 엠실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154의 알파, 베타 또는 제타쇄의 막횡단 영역(들)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 막횡단 도메인은 적어도, 예를 들어, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD11a, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD40, BAFTR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R α, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKG2D, NKG2C의 막횡단 영역(들)을 포함할 수 있다.

[0497] 일부 경우에, 막횡단 도메인은 힌지, 예를 들어, 인간 단백질로부터의 힌지를 통해 CAR의 세포외 영역, 예를 들어, CAR의 항원 결합 도메인에 부착될 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 힌지는 인간 Ig (이뮤노글로불린) 힌지 (예를 들어, IgG4 힌지, IgD 힌지), GS 링커 (예를 들어, 본원에 기재된 GS 링커), KIR2DS2 힌지 또는 CD8a 힌지일 수 있다. 한 실시양태에서, 힌지 또는 스페이서는 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함한다 (예를 들어, 그로 이루어진다). 한 측면에서, 막횡단 도메인은 서열식별번호: 12의 막횡단 도메인을 포함한다 (예를 들어, 이로 이루어진다).

[0498] 한 측면에서, 힌지 또는 스페이서는 IgG4 힌지를 포함한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 힌지 또는 스페이서는 아미노산 서열

ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI  
KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP  
VLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGKM (SEQ ID  
NO:6)

[0499]



[0500] 의 힌지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 힌지 또는 스페이서는

GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCTTGCCCTGCCCCGAGTTCCTGGGCGGA  
 CCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACC  
 CCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCGAGGTCCAGTT  
 CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAG  
 GAGCAGTTCAATAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA  
 CTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCA  
 GCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAGCCCCAGGTGTAC  
 ACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCT  
 GGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGC  
 CCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTC  
 CTGTACAGCCGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAG  
 CTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCC  
 TGTCCCTGGGCAAGATG (SEQ ID NO:7)

[0501]

[0502] 의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 힌지를 포함한다.

[0503] 한 측면에서, 힌지 또는 스페이서는 IgD 힌지를 포함한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 힌지 또는 스페이서는  
 아미노산 서열

RWPESPKAQASSVPTAQPAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEKEKEEQEERETK  
 TPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGV  
 EEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPVK  
 LSLNLLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTF  
 WAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSYVTDH (SEQ ID NO:8)

[0504]

[0505] 의 힌지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 힌지 또는 스페이서는

AGGTGGCCCGAAAAGTCCCAAGGCCAGGCATCTAGTGTCCTACTGCACAGCCCCA  
 GGCAGAAGGCAGCCTAGCCAAAGCTACTACTGCACCTGCCACTACGCGCAATACTG  
 GCCGTGGCGGGGAGGAGAAGAAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGA  
 GGGAGACCAAGACCCCTGAATGTCCATCCCATACCCAGCCGCTGGGCGTCTATCTCT  
 TGACTCCCGCAGTACAGGACTTGTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTTACATGTTTCG  
 TCGTGGGCTCTGACCTGAAGGATGCCCATTTGACTTGGGAGGTTGCCGGAAGGTAC  
 CCACAGGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTGGAGCGCCATTCCAATGGCTCTCAGAGC  
 CAGCACTCAAGACTCACCTTCCGAGATCCCTGTGGAACGCCGGGACCTCTGTCACA  
 TGTACTCTAAATCATCCTAGCCTGCCCCACAGCGTCTGATGGCCCTTAGAGAGCCA  
 GCCGCCAGGCACCAGTTAAGCTTAGCCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGATCCCCCA  
 GAGGCCGCCAGCTGGCTCTTATGCGAAGTGTCCGGCTTTAGCCCGCCCAACATCTTG  
 CTCATGTGGCTGGAGGACCAGCGAGAAGTGAACACCAGCGGCTTCGCTCCAGCCCG  
 GCCCCACCCCAGCCGGGTTCTACCACATTCTGGGCCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCC  
 AGCACCACCTAGCCCCAGCCAGCCACATACACCTGTGTTGTGTCCCATGAAGATAG  
 CAGGACCTGTCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCCTACGTGACTGACCATT  
 (SEQ ID NO:9)

[0506]

- [0507] 의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 힌지를 포함한다.
- [0508] 한 측면에서, 막횡단 도메인은 재조합될 수 있으며, 이 경우에 이는 우세하게 소수성 잔기 예컨대 류신 및 발린을 포함할 것이다. 한 측면에서, 페닐알라닌, 트립토판 및 발린의 삼중체가 재조합 막횡단 도메인의 각 말단에서 발견될 수 있다.
- [0509] 임의로, 2 내지 10개 아미노산 길이의 짧은 올리고- 또는 폴리펩티드 링커는 CAR의 막횡단 도메인과 세포질 영역 사이에 연결을 형성할 수 있다. 글리신-세린 이중체는 특히 적합한 링커를 제공한다. 예를 들어, 한 측면에서, 링커는 GGGGSGGGGS (서열식별번호: 10)의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTCC (서열식별번호: 11)의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된다.
- [0510] 한 측면에서, 힌지 또는 스페이서는 KIR2DS2 힌지를 포함한다.
- [0511] 세포질 도메인
- [0512] CAR의 세포질 도메인 또는 영역은 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 세포내 신호전달 도메인은 일반적으로 CAR이 도입된 면역 세포의 정상 이펙터 기능 중 적어도 하나의 활성화를 담당한다. 용어 "이펙터 기능"은 세포의 특화된 기능을 지칭한다. T 세포의 이펙터 기능은, 예를 들어, 시토키인의 분비를 포함하는 세포용해 활성화 또는 헬퍼 활성화일 수 있다. 따라서 용어 "세포내 신호전달 도메인"은 이펙터 기능 신호를 전달하고 특화된 기능을 수행하도록 세포를 지시하는 단백질의 부분을 지칭한다. 통상적으로 전체 세포내 신호전달 도메인이 사용될 수 있는 한편, 많은 경우에서 전체 쇄를 사용할 필요는 없다. 세포내 신호전달 도메인의 말단절단된 부분이 사용되는 정도로, 이러한 말단절단된 부분은 이펙터 기능 신호를 전달하는 한 무손상 쇄 대신 사용될 수 있다. 용어 세포내 신호전달 도메인은 따라서 이펙터 기능 신호를 전달하기에 충분한 세포내 신호전달 도메인의 임의의 말단절단된 부분을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0513] 본 발명의 CAR에 사용하기 위한 세포내 신호전달 도메인의 예는 항원 수용체 결속 후에 신호 전달을 개시하기 위해 함께 작용하는 T 세포 수용체 (TCR) 및 보조-수용체의 세포질 서열, 뿐만 아니라 동일한 기능적 능력을 갖는 이들 서열의 임의의 유도체 또는 변이체 및 임의의 재조합 서열을 포함한다.
- [0514] TCR을 통해 생성된 신호 단독은 T 세포의 완전한 활성화를 위해 불충분하고 2차 및/또는 공동자극 신호가 또한 요구됨이 공지되어 있다. 따라서, T 세포 활성화는 세포질 신호전달 서열의 2개의 별개의 부류에 의해 매개된다고 언급될 수 있다: TCR을 통해 항원-의존성 1차 활성화를 개시하는 것들 (1차 세포내 신호전달 도메인) 및 2차 또는 공동자극 신호를 제공하기 위해 항원-비의존성 방식으로 작용하는 것들 (2차 세포질 도메인, 예를 들어 공동자극 도메인).
- [0515] 1차 신호전달 도메인은 TCR 복합체의 1차 활성화를 자극 방식으로, 또는 억제 방식으로 조절한다. 자극 방식으로 작용하는 1차 세포내 신호전달 도메인은 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 공지된 신호전달 모티프를 함유할 수 있다.
- [0516] 본 발명에 특히 유용한 1차 세포내 신호전달 도메인을 함유하는 ITAM의 예는 CD3 제타, 통상적인 FcR 감마 (FCER1G), Fc 감마 RIIa, FcR 베타 (Fc 엘실론 R1b), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엘실론, CD79a, CD79b, DAP10, 및 DAP12의 것들을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 CAR은 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 CD3-제타의 1차 신호전달 도메인을 포함한다.
- [0517] 한 실시양태에서, 1차 신호전달 도메인은 천연 ITAM 도메인과 비교하여 변경된 (예를 들어, 증가된 또는 감소된) 활성을 갖는 변형된 ITAM 도메인, 예를 들어, 돌연변이된 ITAM 도메인을 포함한다. 한 실시양태에서, 1차 신호전달 도메인은 변형된 ITAM-함유 1차 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어, 최적화된 및/또는 말단절단된 ITAM-함유 1차 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 한 실시양태에서, 1차 신호전달 도메인은 1, 2, 3, 4개 또는 그 초과 ITAM 모티프를 포함한다.
- [0518] CAR의 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타 신호전달 도메인을 그 자체로 포함할 수 있거나 또는 이는 본 발명의 CAR과 관련하여 유용한 임의의 다른 목적하는 세포내 신호전달 도메인(들)과 조합될 수 있다. 예를 들어, CAR의 세포내 신호전달 도메인은 CD3 제타 쇄 부분 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 공동자극 신호전달 도메인은 공동자극 분자의 세포내 도메인을 포함하는 CAR의 부분을 지칭한다. 공동자극 분자는 항원 수용체 이외의 세포 표면 분자 또는 림프구의 항원에 대한 효율적인 반응을 위해 요구되는 그의 리간드이다. 이러한 분자의 예는 CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능-연관 항원-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, 및 CD83에 특이적으로 결합하는 리간드 등을 포함한다. 예를 들어, CD27

공동자극은 시험관내에서 인간 CART 세포의 확장, 이펙터 기능, 및 생존을 증진시키고 생체내에서 인간 T 세포 지속성 및 항종양 활성을 증대시키는 것으로 입증되었다 (Song et al. Blood. 2012; 119(3):696-706). 이러한 공동자극 분자의 추가의 예는 CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), NKG2D, CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, 및 CD19a를 포함한다.

[0519] 본 발명의 CAR의 세포질 부분 내의 세포내 신호전달 서열은 무작위로 또는 명시된 순서로 서로에게 연결될 수 있다. 임의로, 예를 들어, 2 내지 10개 아미노산 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 아미노산) 길이의 짧은 올리고- 또는 폴리펩티드 링커는 세포내 신호전달 서열 사이에 연결을 형성할 수 있다. 한 실시양태에서, 글리신-세린 이중체가 적합한 링커로서 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 단일 아미노산, 예를 들어 알라닌, 글리신이 적합한 링커로서 사용될 수 있다.

[0520] 한 측면에서, 세포내 신호전달 도메인은 2개 이상, 예를 들어 2, 3, 4, 5개, 또는 그 초과와 공동자극 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 한 실시양태에서, 2개 이상, 예를 들어 2, 3, 4, 5개, 또는 그 초과와 공동자극 신호전달 도메인은 링커 분자, 예를 들어 본원에 기재된 링커 분자에 의해 분리된다. 한 실시양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 2개의 공동자극 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커 분자는 글리신 잔기이다. 일부 실시양태에서, 링커는 알라닌 잔기이다.

[0521] 한 측면에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 CD28의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 한 측면에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 한 측면에서, 4-1BB의 신호전달 도메인은 서열식별번호: 14의 신호전달 도메인이다. 한 측면에서, CD3-제타의 신호전달 도메인은 서열식별번호: 18의 신호전달 도메인이다.

[0522] 한 측면에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 CD27의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 한 측면에서, CD27의 신호전달 도메인은

[0523] QRRKYRSNKGESPEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP (SEQ ID NO: 16)

[0524] 의 아미노산 서열을 포함한다. 한 측면에서, CD27의 신호전달 도메인은

AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCG  
CCCCGGGCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGC  
CTATCGCTCC (SEQ ID NO: 17)

[0525]

[0526] 의 핵산 서열에 의해 코딩된다.

[0527] 한 측면에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 제2 CAR, 예를 들어, 동일한 표적 또는 상이한 표적 (예를 들어, 본원에 기재된 암 연관 항원 이외의 표적 또는 본원에 기재된 상이한 암 연관 항원)에 대한 상이한 항원 결합 도메인을 포함하는 제2 CAR을 추가로 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 제2 CAR은 암 연관 항원과 동일한 암 세포 유형 상에서 발현된 표적에 대한 항원 결합 도메인을 포함한다. 한 실시양태에서, CAR-발현 세포는 제1 항원을 표적화하고 공동자극 신호전달 도메인을 갖지만 1차 신호전달 도메인은 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제1 CAR, 및 제2의 상이한 항원을 표적화하고 1차 신호전달 도메인을 갖지만 공동자극 신호전달 도메인은 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 포함한다. 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 공동자극 신호전달 도메인, 예를 들어 4-1BB, CD28, CD27 또는 OX-40을 제1 CAR 상에, 및 1차 신호전달 도메인, 예를 들어 CD3 제타를 제2 CAR 상에 배치시키는 것은, CAR 활성을 표적 둘 다가 발현되는 세포로 제한할 수 있다. 한 실시양태에서, CAR 발현 세포는 본원에 기재된 표적 항원에 결합하는 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 공동자극 도메인을 포함하는 제1 암 연관 항원 CAR, 및 상이한 표적 항원 (예를 들어, 제1 표적 항원과 동일한 암 세포 유형 상에 발현된 항원)을 표적화하고 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 1차 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, CAR 발현 세포는 본원에 기재된 표적 항원에 결합하는 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 1차 신호전달 도메인을 포함하는 제1 CAR 및 제1 표적 항원 이외의 항원 (예를 들어, 제1 표적 항원과 동일한 암 세포 유형 상에 발현된 항원)을 표적화하고 항원에 대한



항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 포함한다.

- [0528] 한 실시양태에서, CAR-발현 세포는 본원에 기재된 XCAR 및 억제 CAR을 포함한다. 한 실시양태에서, 억제 CAR은, 암 세포에서는 발견되지 않지만 정상 세포, 예를 들어 CLL을 또한 발현하는 정상 세포에서 발견되는 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 한 실시양태에서, 억제 CAR은 억제 분자의 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 세포내 도메인을 포함한다. 예를 들어, 억제성 CAR의 세포내 도메인은 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGF 베타의 세포내 도메인일 수 있다.
- [0529] 한 실시양태에서, CAR-발현 세포가 2개 이상의 상이한 CAR을 포함하는 경우에, 상이한 CAR의 항원 결합 도메인은 항원 결합 도메인이 서로 상호작용하지 않도록 하는 것일 수 있다. 예를 들어, 제1 및 제2 CAR을 발현하는 세포는 제1 CAR의 항원 결합 도메인을, 예를 들어 제2 CAR의 항원 결합 도메인과 회합을 형성하지 않는 단편, 예를 들어, scFv로서 가질 수 있으며, 예를 들어, 제2 CAR의 항원 결합 도메인은 VHH이다.
- [0530] 일부 실시양태에서, 항원 결합 도메인은 그의 상보성 결정 영역이 단일 도메인 폴리펩티드의 일부인 분자를 포함하는 단일 도메인 항원 결합 (SDAB) 분자를 포함한다. 예는 중쇄 가변 도메인, 자연적으로 경쇄가 결합된 결합 분자, 통상적인 4-쇄 항체로부터 유래된 단일 도메인, 조각된 도메인 및 항체로부터 유래된 것 이외의 단일 도메인 스캐폴드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. SDAB 분자는 임의의 관련 기술분야의 것, 또는 임의의 향후 단일 도메인 분자일 수 있다. SDAB 분자는 마우스, 인간, 낙타, 라마, 칠성장어, 어류, 상어, 염소, 토끼, 및 소를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 종으로부터 유래될 수 있다. 이 용어는 또한 낙타과 및 상어 이외의 종으로부터의 자연 발생 단일 도메인 항체 분자를 포함한다.
- [0531] 한 측면에서, SDAB 분자는 어류에서 발견된 이뮤노글로불린의, 예컨대, 예를 들어, 상어의 혈청에서 발견된 신규 항원 수용체 (NAR)로서 공지된 이뮤노글로불린 이소형으로부터 유래된 가변 영역으로부터 유래될 수 있다. NAR의 가변 영역으로부터 유래된 단일 도메인 분자 ("IgNAR")를 생산하는 방법은 WO 03/014161 및 문헌 [Streltsov (2005) Protein Sci. 14:2901-2909]에 기재되어 있다.
- [0532] 또 다른 측면에 따르면, SDAB 분자는 경쇄가 결합된 중쇄로서 공지된 자연 발생 단일 도메인 항원 결합 분자이다. 이러한 단일 도메인 분자는 예를 들어, WO 9404678 및 문헌 [Hamers-Casterman, C. et al. (1993) Nature 363:446-448]에 개시되어 있다. 명확성을 위해, 자연적으로 경쇄가 결합된 중쇄 분자로부터 유래된 이러한 가변 도메인은 4쇄 이뮤노글로불린의 통상적인 VH와 구별하기 위해 본원에서 VHH 또는 나노바디로 공지된다. 이러한 VHH 분자는 낙타과 종으로부터, 예를 들어 낙타, 라마, 단봉낙타, 알파카 및 구아나코에서 유래될 수 있다. 낙타과 외에도 다른 종이 자연적으로 경쇄가 결합된 중쇄 분자를 생산할 수 있으며; 이러한 VHH는 본 발명의 범주 내에 포함된다.
- [0533] SDAB 분자는 재조합, CDR-그래프팅, 인간화, 낙타화, 탈-면역화 및/또는 시험관내 생성될 (예를 들어, 파지 디스플레이에 의해 선택될) 수 있다.
- [0534] 또한, 수용체의 항원 결합 도메인 사이의 상호작용은, 예를 들어, 항원 결합 도메인 중 하나 이상이 그의 동족 항원에 결합하는 능력을 억제하기 때문에, 항원 결합 도메인을 포함하는 복수의 키메라 막 포매된 수용체를 갖는 세포는 바람직하지 않을 수 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 이러한 상호작용을 최소화하는 항원 결합 도메인을 포함하는 제1 및 제2 비-자연 발생 키메라 막 포매된 수용체를 갖는 세포가 본원에 개시된다. 또한, 이러한 상호작용을 최소화하는 항원 결합 도메인을 포함하는 제1 및 제2 비-자연 발생 키메라 막 포매된 수용체를 코딩하는 핵산, 뿐만 아니라 이러한 세포 및 핵산의 제조 및 사용 방법이 본원에 개시된다. 한 실시양태에서, 상기 제1 및 상기 제2 비-자연 발생 키메라 막 포매된 수용체 중 하나의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하고, 다른 것은 단일 VH 도메인, 예를 들어 낙타류, 상어, 또는 칠성장어 단일 VH 도메인, 또는 인간 또는 마우스 서열로부터 유래된 단일 VH 도메인을 포함한다.
- [0535] 일부 실시양태에서, 본 발명은 제1 및 제2 CAR을 포함하며, 여기서 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 가변 경쇄 도메인 및 가변 중쇄 도메인을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 scFv이고, 다른 것은 scFv가 아니다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 단일 VH 도메인, 예를 들어, 낙타류, 상어, 또는 칠성장어 단일 VH 도메인, 또는 인간 또는 마우스 서열로부터 유래된 단일 VH 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 낙타류 VHH 도메인을 포함한다.

- [0536] 일부 실시양태에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하고, 다른 것은 단일 VH 도메인, 예를 들어, 낙타류, 상어, 또는 칠성장어 단일 VH 도메인, 또는 인간 또는 마우스 서열로부터 유래된 단일 VH 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하고, 다른 것은 나노바디를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하고, 다른 것은 낙타류 VHH 도메인을 포함한다.
- [0537] 일부 실시양태에서, 세포의 표면 상에 존재하는 경우에, 상기 제1 CAR의 항원 결합 도메인의 그의 동족 항원에 대한 결합은 상기 제2 CAR의 존재에 의해 실질적으로 감소되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 CAR의 존재 하에서의 상기 제1 CAR의 항원 결합 도메인의 그의 동족 항원에 대한 결합은 상기 제2 CAR의 부재 하에서의 상기 제1 CAR의 항원 결합 도메인의 그의 동족 항원에 대한 결합의 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이다.
- [0538] 일부 실시양태에서, 세포의 표면 상에 존재하는 경우에, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR의 항원 결합 도메인은 둘 다 scFv 항원 결합 도메인인 경우보다 더 낮은 정도로 서로 회합한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR의 항원 결합 도메인은 둘 다 scFv 항원 결합 도메인인 경우보다 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 더 낮은 정도로 서로 회합한다.
- [0539] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 또 다른 작용제, 예를 들어, CAR-발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제를 추가로 발현할 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 작용제는 억제 분자를 억제하는 작용제일 수 있다. 억제 분자, 예를 들어, PD1은 일부 실시양태에서 면역 이펙터 반응을 일으키는 CAR-발현 세포의 능력을 감소시킬 수 있다. 억제 분자의 예는 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGF 베타를 포함한다. 한 실시양태에서, 억제 분자를 억제하는 작용제는, 예를 들어, 본원에 기재된 분자, 예를 들어, 양성 신호를 세포에 제공하는 제2 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인과 회합된 제1 폴리펩티드, 예를 들어, 억제 분자를 포함하는 작용제이다. 한 실시양태에서, 작용제는, 예를 들어, 억제 분자 예컨대 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 또는 TGF 베타, 또는 임의의 이들의 단편 (예를 들어, 임의의 이들의 세포외 도메인의 적어도 일부)의 제1 폴리펩티드, 및 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인 (예를 들어, 공동자극 도메인 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어, 41BB, CD27 또는 CD28) 및/또는 1차 신호전달 도메인 (예를 들어, 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인) 포함)인 제2 폴리펩티드를 포함한다. 한 실시양태에서, 작용제는 PD1 또는 그의 단편 (예를 들어, PD1의 세포외 도메인의 적어도 일부)의 제1 폴리펩티드, 및 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인 (예를 들어, 본원에 기재된 CD28 신호전달 도메인 및/또는 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인)의 제2 폴리펩티드를 포함한다. PD1은 또한 CD28, CTLA-4, ICOS, 및 BTLA를 포함하는 수용체의 CD28 패밀리의 억제 구성원이다. PD-1은 활성화된 B 세포, T 세포 및 골수 세포 상에 발현된다 (Agata et al. 1996 Int. Immunol 8:765-75). PD1에 대한 2개의 리간드, PD-L1 및 PD-L2는 PD1에의 결합 시 T 세포 활성화를 하향 조절하는 것으로 밝혀졌다 (Freeman et al. 2000 J Exp Med 192:1027-34; Latchman et al. 2001 Nat Immunol 2:261-8; Carter et al. 2002 Eur J Immunol 32:634-43). PD-L1은 인간 암에서 풍부하다 (Dong et al. 2003 J Mol Med 81:281-7; Blank et al. 2005 Cancer Immunol. Immunother 54:307-314; Konishi et al. 2004 Clin Cancer Res 10:5094). 면역 억제는 PD-L1과 PD1의 국부 상호작용을 억제함으로써 역전될 수 있다.
- [0540] 한 실시양태에서, 작용제는 막횡단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인 예컨대 41BB 및 CD3 제타에 융합된 억제 분자, 예를 들어, 프로그램화된 사멸 1 (PD1)의 세포외 도메인 (ECD)을 포함한다 (본원에서 PD1 CAR로도 지칭됨). 한 실시양태에서, PD1 CAR은 본원에 기재된 XCAR과 조합되어 사용되는 경우에 T 세포의 지속성을 개선시킨다. 한 실시양태에서, CAR은 서열식별번호: 26에 밀줄표시된 바와 같이 나타내어진 PD1의 세포외 도메인을 포함하는 PD1 CAR이다. 한 실시양태에서, PD1 CAR은 서열식별번호: 26의 아미노산 서열을 포함한다.
- Malpvtalllplalllhaarppgwflldspdrpwnpptfspallvvtgdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpggqdcfrvrtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpspsrpagqfqlvtttpaprpptpap  
tiasqplsrlpeacrpaagavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrkklyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfeece  
ggcelrvkfsrsadapaykqggnqlynelnlgrreedyvldkrrdpemggkprknpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerr  
rgkgdhgdyqglstatktdtydalhmqlppr (SEQ ID NO:26)
- [0541]

[0542] 한 실시양태에서, PD1 CAR은 하기 제공된 아미노산 서열 (서열식별번호: 39)을 포함한다.

pgwfldspdrpwnpptfspallvvtgednatfcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpgqdcfrvrtqlpngrdfhms  
vvrarrndsgtylcgaislapkaikeslraelrvterraevptahpspsprpagqfqlvtttpprptptaptiasqplslrpeacrpaagg  
avhtrglldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrklllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrpfeeeeggcelrvkfsrsadapayk  
qgqnqlynelnlgrreeydvldkrrrdpemmkgkprknpqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdt  
 ydalmqalppr (SEQ ID NO:39)

[0544] 한 실시양태에서, 작용제는 PD1 CAR, 예를 들어 본원에 기재된 PD1 CAR을 코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, PD1 CAR에 대한 핵산 서열이 하기에 제시되며, PD1 ECD는 하기 서열식별번호: 27에 밀줄표시된다.

atggccctccctgtcactgccctgcttctccccctgcactcctgctccacgccgctagaccacccggatggttctggactctccggatcgc  
ccgtggaatcccccaacctctcaccggcactcttggttgactgaggcgataatgcgaccttcacgtgctcgttctccaacacctccgaa  
tcatctgctgtaactgtaccgcatgagcccgtaaacaggaccgacaagctcgccgcgttccggaagatcggtcgcaaccgggacag  
gattgtcggttcccgctgactcaactgccgaatggcagagacttccacatgagcgttggtccgcgctagggcgaacgactccgggacctac  
ctgtcgaggagccatctcgtggtcgctaaaggcccaataaagagagcttgaggggcgaactgagagtgaccgagcgcagagctgagg  
tgccaactgcacatccatccccatcgctcgccctgcggggcagtttcagaccctggtcacgaccactccggcgccgcgccaccgactc  
cggccccaactatcgagccagccccctgtcgtgagggcggaagcatgccgccctgccggcgagggtgctgtgcataccggggatt  
ggacttcgcatgcgacatctacatttgggtcctctcgcgggaactgtgtgcgtgctccttctgtccctggtcatcaccctgtactgcaagcgg  
ggtcggaaaaagcttctgtacattttcaagcagccctcatgaggcccggtgcaaacacccaggaggaggacgggtgctcctgccggttcc  
ccgaagaggagaaggaggttgcgagctgcgcgtgaagtctccggagcgccgacgccccgcctataagcaggggccagaaccagc  
gtgacaacgaactgaacctgggacggcggaagagtagatgtgtggacaagcggcgcggccgggaccccgaaatgggcgggaag  
cctagaagaaagaacctcaggaaggcctgtataacgagctgcagaaggacaagatggccgaggcctactccgaaattgggatgaagg  
gagagcgggcgagggggaaaggggcacgacggcctgtaccaaggactgtccaccgccaccaaggacacatacgtgccctgcacatgc  
 aggccttccccctcgc (SEQ ID NO: 27)

[0546] 또 다른 측면에서, 본 발명은 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포의 집단을 제공한다. 일부 실시양태에서, CAR-발현 세포의 집단은 상이한 CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, CART 세포의 집단은 본원에 기재된 암 연관 항원에 대한 항원 결합 도메인 갖는 CAR을 발현하는 제1 세포, 및 상이한 항원 결합 도메인, 예를 들어, 본원에 기재된 상이한 암 연관 항원에 대한 항원 결합 도메인, 예를 들어, 제1 세포에 의해 발현된 CAR의 항원 결합 도메인에 의해 결합되는 암 연관 항원과 상이한 본원에 기재된 암 연관 항원에 대한 항원 결합 도메인을 갖는 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, CAR-발현 세포의 집단은 본원에 기재된 암 연관 항원에 대한 항원 결합 도메인 포함하는 CAR을 발현하는 제1 세포, 및 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원 이외의 표적에 대한 항원 결합 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, CAR-발현 세포의 집단은 예를 들어 1차 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 제1 세포, 및 2차 신호전달 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함한다.

[0547] 또 다른 측면에서, 본 발명은 세포의 집단을 제공하며, 여기서 집단 내의 적어도 하나의 세포는 본원에 기재된 암 연관 항원에 대한 항원 결합 도메인을 갖는 CAR을 발현하고, 제2 세포는 또 다른 작용제, 예를 들어 CAR-발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제를 발현한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 작용제는 억제 분자를 억제하는 작용제일 수 있다. 억제 분자, 예를 들어, PD-1은 일부 실시양태에서 면역 이펙터 반응을 일으키는 CAR-발현 세포의 능력을 감소시킬 수 있다. 억제 분자의 예는 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGF 베타를 포함한다. 한 실시양태에서, 억제 분자를 억제하는 작용제는, 예를 들어, 본원에 기재된 분자, 예를 들어, 양성 신호를 세포에 제공하는 제2 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인과 회합된 제1 폴리펩티드, 예를 들어, 억제 분자를 포함하는 작용제이다. 한 실시양태에서, 작용제는 예를 들어 억제 분자 예컨대 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3, 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 또는 TGF 베타, 또는 이들 중 어느 것의 단편의 제1 폴리펩티드, 및 본원에 기재된

세포내 신호전달 도메인 (예를 들어, 공동자극 도메인 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어, 41BB, CD27, OX40 또는 CD28) 및/또는 1차 신호전달 도메인 (예를 들어, 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인) 포함)인 제2 폴리펩티드를 포함한다. 한 실시양태에서, 작용제는 PD-1 또는 그의 단편의 제1 폴리펩티드, 및 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인 (예를 들어, 본원에 기재된 CD28 신호전달 도메인 및/또는 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인)의 제2 폴리펩티드를 포함한다.

[0548] 한 측면에서, 본 발명은 CAR-발현 세포, 예를 들어, CART 세포, 예를 들어, 상이한 CAR을 발현하는 세포의 혼합물의 집단을 또 다른 작용제, 예를 들어, 키나제 억제제, 예컨대 본원에 기재된 키나제 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 집단 내의 적어도 하나의 세포가 본원에 기재된 암 연관 항원의 항원 결합 도메인을 갖는 CAR을 발현하고, 제2 세포는 또 다른 작용제, 예를 들어, CAR-발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제를 발현하는 것인 세포의 집단을 또 다른 작용제, 예를 들어, 키나제 억제제, 예컨대 본원에 기재된 키나제 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0549] 조절 가능한 키메라 항원 수용체

[0550] 일부 실시양태에서, CAR 활성이 제어될 수 있는 조절가능한 CAR (RCAR)은 CAR 요법의 안전성 및 효능을 최적화하는 데 바람직하다. CAR 활성이 조절될 수 있는 많은 방식이 존재한다. 예를 들어, 예를 들어, 이량체화 도메인에 융합된 카스파제를 사용한 유도성 아포토시스 (예를 들어, 문헌 [Di et al., N Engl. J. Med. 2011 Nov. 3; 365(18):1673-1683] 참조)가 본 발명의 CAR 요법에서 안전성 스위치로서 사용될 수 있다. 한 측면에서, RCAR은 가장 단순한 실시양태에서 전형적으로 2개인 폴리펩티드의 세트를 포함하며, 여기서 본원에 기재된 표준 CAR의 성분, 예를 들어 항원 결합 도메인 및 세포내 신호전달 도메인은 개별 폴리펩티드 또는 구성원 상에 분할된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드의 세트는 이량체화 분자의 존재 시 폴리펩티드를 서로 커플링시킬 수 있는, 예를 들어, 항원 결합 도메인을 세포내 신호전달 도메인에 커플링시킬 수 있는 이량체화 스위치를 포함한다.

[0551] 한 측면에서, RCAR은 2개의 폴리펩티드 또는 구성원: 1) 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어, 본원에 기재된 1차 세포내 신호전달 도메인, 및 제1 스위치 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 구성원; 2) 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 본원에 기재된 중앙 항원을 표적화하는 항원 결합 도메인 및 제2 스위치 도메인을 포함하는 항원 결합 구성원을 포함한다. 임의로, RCAR은 본원에 기재된 막횡단 도메인을 포함한다. 한 실시양태에서, 막횡단 도메인은 세포내 신호전달 구성원 상에, 항원 결합 구성원 상에, 또는 둘 다 상에 배치될 수 있다. (달리 나타내지 않는 한, RCAR의 구성원 또는 요소가 본원에 기재된 경우에, 순서는 제공된 바와 같을 수 있지만, 다른 순서가 또한 포함된다. 다시 말해서, 한 실시양태에서, 순서는 텍스트에 제시된 바와 같지만, 다른 실시양태에서 순서는 상이할 수 있다. 예를 들어, 막횡단 영역의 한 측면 상의 요소의 순서는 예와 상이할 수 있고, 예를 들어, 세포내 신호전달 도메인에 대해 스위치 도메인의 배치는 상이하고, 예를 들어 반대로 될 수 있다).

[0552] 한 실시양태에서, 제1 및 제2 스위치 도메인은 세포내 또는 세포의 이량체화 스위치를 형성할 수 있다. 한 실시양태에서, 이량체화 스위치는, 예를 들어, 제1 및 제2 스위치 도메인이 동일한 동종이량체화 스위치, 또는 예를 들어, 제1 및 제2 스위치 도메인이 서로 상이한 이종이량체화 스위치일 수 있다.

[0553] 실시양태에서, RCAR은 "다중 스위치"를 포함할 수 있다. 다중 스위치는 이종이량체화 스위치 도메인 또는 동종이량체화 스위치 도메인을 포함할 수 있다. 다중 스위치는 제1 구성원, 예를 들어, 항원 결합 구성원, 및 제2 구성원, 예를 들어, 세포내 신호전달 구성원 상에 독립적으로 복수개의, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 스위치 도메인을 포함한다. 한 실시양태에서, 제1 구성원은 복수개의 제1 스위치 도메인, 예를 들어, FKBP-기반 스위치 도메인을 포함할 수 있고, 제2 구성원은 복수개의 제2 스위치 도메인, 예를 들어, FRB-기반 스위치 도메인을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 제1 구성원은 제1 및 제2 스위치 도메인, 예를 들어, FKBP-기반 스위치 도메인 및 FRB-기반 스위치 도메인을 포함할 수 있고, 제2 구성원은 제1 및 제2 스위치 도메인, 예를 들어, FKBP-기반 스위치 도메인 및 FRB-기반 스위치 도메인을 포함할 수 있다.

[0554] 한 실시양태에서, 세포내 신호전달 구성원은 1개 이상의 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어, 1차 세포내 신호전달 도메인 및 1개 이상의 공동자극 신호전달 도메인을 포함한다.

[0555] 한 실시양태에서, 항원 결합 구성원은 1개 이상의 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어, 하나 이상의 공동자극 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 항원 결합 구성원은 본원에 기재된, 예를 들어, 41BB, CD28, CD27, ICOS, 및 OX40으로부터 선택된 복수개의, 예를 들어, 2 또는 3개의 공동자극 신호전달 도메인을 포



합하고, 실시양태에서, 어떠한 1차 세포내 신호전달 도메인도 포함하지 않는다. 한 실시양태에서, 항원 결합 구성원은 세포외로부터 세포내 방향으로 하기 공동자극 신호전달 도메인을 포함한다: 41BB-CD27; 41BB-CD27; CD27-41BB; 41BB-CD28; CD28-41BB; OX40-CD28; CD28-OX40; CD28-41BB; 또는 41BB-CD28. 이러한 실시양태에서, 세포내 결합 구성원은 CD3제타 도메인을 포함한다. 하나의 이러한 실시양태에서, RCAR은 (1) 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 2개의 공동자극 도메인 및 제1 스위치 도메인을 포함하는 항원 결합 구성원; 및 (2) 막횡단 도메인 또는 막 테더링 도메인 및 적어도 1개의 1차 세포내 신호전달 도메인, 및 제2 스위치 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함한다.

[0556] 한 실시양태는 항원 결합 구성원이 CAR 세포의 표면에 테더링되지 않은 RCAR을 제공한다. 이는 세포를 항원 결합 구성원을 코딩하는 서열로 형질전환시키지 않으면서, 세포내 신호전달 구성원을 갖는 세포가 1개 이상의 항원 결합 도메인과 편리하게 쌍형성되도록 한다. 이러한 실시양태에서, RCAR은 1) 제1 스위치 도메인, 막횡단 도메인, 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어, 1차 세포내 신호전달 도메인, 및 제1 스위치 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 구성원; 및 2) 항원 결합 도메인, 및 제2 스위치 도메인을 포함하는 항원 결합 구성원 (여기서 항원 결합 구성원은 막횡단 도메인 또는 막 테더링 도메인을 포함하지 않고, 임의로, 세포내 신호전달 도메인을 포함하지 않음)을 포함한다. 일부 실시양태에서, RCAR은 3) 제2 항원 결합 도메인, 예를 들어, 항원 결합 도메인에 의해 결합되는 것과 상이한 항원에 결합하는 제2 항원 결합 도메인; 및 제2 스위치 도메인을 포함하는 제2 항원 결합 구성원을 추가로 포함할 수 있다.

[0557] 항원 결합 구성원이 이중특이적 활성화 및 표적화 능력을 포함하는 RCAR이 또한 본원에 제공된다. 이러한 실시양태에서, 항원 결합 구성원은 복수개의, 예를 들어 2, 3, 4, 또는 5개의 항원 결합 도메인, 예를 들어 scFv를 포함할 수 있으며, 여기서 각각의 항원 결합 도메인은 표적 항원, 예를 들어, 상이한 항원 또는 동일한 항원, 예를 들어, 동일한 항원 상의 동일한 또는 상이한 에피토프에 결합한다. 한 실시양태에서, 복수개의 항원 결합 도메인은 탠덤으로 존재하고, 임의로 링커 또는 힌지 영역은 각각의 항원 결합 도메인 사이에 배치된다. 적합한 링커 및 힌지 영역은 본원에 기재되어 있다.

[0558] 한 실시양태는 증식의 전환을 가능하게 하는 구성을 갖는 RCAR을 제공한다. 이러한 실시양태에서, RCAR은 1) 임의로, 막횡단 도메인 또는 막 테더링 도메인; 예를 들어, 41BB, CD28, CD27, ICOS, 및 OX40으로부터 선택된 1개 이상의 공동-자극 신호전달 도메인, 및 스위치 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 구성원; 및 2) 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 1차 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어, CD3제타 도메인을 포함하는 항원 결합 구성원 (여기서 항원 결합 구성원은 스위치 도메인을 포함하지 않거나, 또는 세포내 신호전달 구성원 상의 스위치 도메인과 이량체화하는 스위치 도메인을 포함하지 않음)을 포함한다. 한 실시양태에서, 항원 결합 구성원은 공동-자극 신호전달 도메인을 포함하지 않는다. 한 실시양태에서, 세포내 신호전달 구성원은 동종이량체화 스위치로부터의 스위치 도메인을 포함한다. 한 실시양태에서, 세포내 신호전달 구성원은 이중이량체화 스위치의 제1 스위치 도메인을 포함하고, RCAR은 이중이량체화 스위치의 제2 스위치 도메인을 포함하는 제2 세포내 신호전달 구성원을 포함한다. 이러한 실시양태에서, 제2 세포내 신호전달 구성원은 세포내 신호전달 구성원과 동일한 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 한 실시양태에서, 이량체화 스위치는 세포내에 존재한다. 한 실시양태에서, 이량체화 스위치는 세포외에 존재한다.

[0559] 본원에 기재된 임의의 RCAR 구성에서, 제1 및 제2 스위치 도메인은 본원에 기재된 바와 같은 FKBP-FRB 기반 스위치를 포함한다.

[0560] 본원에 기재된 RCAR을 포함하는 세포가 또한 본원에 제공된다. RCAR을 발현하도록 조작된 임의의 세포가 RCARX 세포로서 사용될 수 있다. 한 실시양태에서 RCARX 세포는 T 세포이고, RCART 세포로 지칭된다. 한 실시양태에서, RCARX 세포는 NK 세포이고, RCARN 세포로 지칭된다.

[0561] RCAR 코딩 서열을 포함하는 핵산 및 벡터가 또한 본원에 제공된다. RCAR의 다양한 요소를 코딩하는 서열은 동일한 핵산 분자, 예를 들어, 동일한 플라스미드 또는 벡터, 예를 들어 바이러스 벡터, 예를 들어, 렌티바이러스 벡터 상에 배치될 수 있다. 한 실시양태에서, (i) 항원 결합 구성원을 코딩하는 서열 및 (ii) 세포내 신호전달 구성원을 코딩하는 서열은 동일한 핵산, 예를 들어, 벡터 상에 존재할 수 있다. 상응하는 단백질의 생산은, 예를 들어, 개별 프로모터의 사용에 의해, 또는 비시스트론 전사 생성물 (단일 번역 생성물의 절단에 의해 또는 2개의 개별 단백질 생성물의 번역에 의해 2개의 단백질의 생산을 일으킬 수 있음)의 사용에 의해 달성될 수 있다. 한 실시양태에서, 절단가능한 펩티드를 코딩하는 서열, 예를 들어, P2A 또는 F2A 서열은 (i)과 (ii) 사이에 배치된다. 펩티드 절단 부위의 예는 하기를 포함하며, 여기서 GSG 잔기는 임의적이다:

T2A: (GSG) E G R G S L L T C G D V E E N P G P (SEQ ID NO: 68)

P2A: (GSG) A T N F S L L K Q A G D V E E N P G P (SEQ ID NO: 69)

E2A: (GSG) Q C T N Y A L L K L A G D V E S N P G P (SEQ ID NO: 70)

F2A: (GSG) V K Q T L N F D L L K L A G D V E S N P G P (SEQ ID NO: 71)

[0562]

[0563]

한 실시양태에서, IRES, 예를 들어, EMCV 또는 EV71 IRES를 코딩하는 서열은 (i)과 (ii) 사이에 배치된다. 이 둘 실시양태에서, (i) 및 (ii)는 단일 RNA로서 전사된다. 한 실시양태에서, (i) 및 (ii)가 개별 mRNA로서 전사 되도록, 제1 프로모터는 (i)에 작동가능하게 연결되고 제2 프로모터는 (ii)에 작동가능하게 연결된다.

[0564]

대안적으로, RCAR의 다양한 요소를 코딩하는 서열은 상이한 핵산 분자, 예를 들어, 상이한 플라스미드 또는 벡터, 예를 들어, 바이러스 벡터, 예를 들어, 렌티바이러스 벡터 상에 배치될 수 있다. 예를 들어, (i) 항원 결합 구성원을 코딩하는 서열은 제1 핵산, 예를 들어, 제1 벡터 상에 존재할 수 있고, (ii) 세포내 신호전달 구성원을 코딩하는 서열은 제2 핵산, 예를 들어, 제2 벡터 상에 존재할 수 있다.

[0565]

이량체화 스위치

[0566]

이량체화 스위치는 비-공유 또는 공유일 수 있다. 비-공유 이량체화 스위치에서, 이량체화 분자는 스위치 도메인 사이의 비-공유 상호작용을 촉진한다. 공유 이량체화 스위치에서, 이량체화 분자는 스위치 도메인 사이의 공유 상호작용을 촉진한다.

[0567]

한 실시양태에서, RCAR은 FKBP/FRAP, 또는 FKBP/FRB-기반 이량체화 스위치를 포함한다. FKBP12 (FKBP, 또는 FK506 결합 단백질)는 천연 생성물 면역억제 약물인 라파마이신에 대한 초기 세포내 표적으로서의 역할을 하는 풍부한 세포질 단백질이다. 라파마이신은 FKBP 및 대형 PI3K 상동체 FRAP (RAFT, mTOR)에 결합한다. FRB는 FKBP-라파마이신 복합체에 결합하는 데 충분한 FRAP의 93개의 아미노산 부분이다 (Chen, J., Zheng, X. F., Brown, E. J. & Schreiber, S. L. (1995) *Identification of an 11-kDa FKBP12-rapamycin-binding domain within the 289-kDa FKBP12-rapamycin-associated protein and characterization of a critical serine residue*. Proc Natl Acad Sci U S A 92: 4947-51).

[0568]

실시양태에서, FKBP/FRAP, 예를 들어, FKBP/FRB 기반 스위치는 이량체화 분자, 예를 들어, 라파마이신 또는 라파마이신 유사체를 사용할 수 있다.

[0569]

FKBP의 아미노산 서열은 하기와 같다:

D V P D Y A S L G G P S S P K K K R K V S R G V Q V E T I S P G D G R T F P K R G Q T  
C V V H Y T G M L E D G K K F D S S R D R N K P F K F M L G K Q E V I R G W E E G V  
A Q M S V G Q R A K L T I S P D Y A Y G A T G H P G I I P P H A T L V F D V E L L K L  
E T S Y (SEQ ID NO: 54)

[0570]

[0571]

실시양태에서, FKBP 스위치 도메인은 라파마이신 또는 라파로그의 존재 하에 FRB, 또는 그의 단편 또는 유사체에 결합하는 능력을 갖는 FKBP의 단편, 예를 들어, 서열식별번호: 54의 밑줄표시된 부분을 포함할 수 있으며, 이는:

V Q V E T I S P G D G R T F P K R G Q T C V V H Y T G M L E D G K K F D S S R D R N  
K P F K F M L G K Q E V I R G W E E G V A Q M S V G Q R A K L T I S P D Y A Y G A T  
G H P G I I P P H A T L V F D V E L L K L E T S (SEQ ID NO:55)

[0572]

이다.

[0573]

FRB의 아미노산 서열은 하기와 같다:

I L W H E M W H E G L E E A S R L Y F G E R N V K G M F E V L E P L H A M M E R G P Q T L K E T S F  
N Q A Y G R D L M E A Q E W C R K Y M K S G N V K D L T Q A W D L Y Y H V F R R I S K (SEQ ID NO: 56)

[0574]

[0575]

본원에 사용된 용어 "FKBP/FRAP, 예를 들어, FKBP/FRB 기반 스위치"는 라파마이신 또는 라파로그, 예를 들어, RAD001의 존재 하에 FRB, 또는 그의 단편 또는 유사체에 결합하는 능력을 갖는 FKBP 단편 또는 그의 유사체를 포함하고, 서열식별번호: 54 또는 55의 FKBP 서열과 적어도 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 동일성을 갖거나, 또는 그와 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 아미노산 잔기만큼 상이한 제1 스위치 도메인; 및 라파마이신 또는 라파로그의 존재 하에 FRB, 또는 그의 단편 또는 유사체에 결합하는 능력을 갖는 FRB 단편 또는 그의 유사체를 포함하고, 서열식별번호: 56의 FRB 서열과 적어도 70, 75, 80, 85, 90, 95,

96, 97, 98, 또는 99% 동일성을 갖거나, 또는 그와 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 아미노산 잔기만큼 상이한 제2 스위치 도메인을 포함하는 이량체화 스위치를 지칭한다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 RCAR은 서열식별번호: 54 (또는 서열식별번호: 55)에 개시된 아미노산 잔기를 포함하는 1개의 스위치 도메인, 및 서열식별번호: 56에 개시된 아미노산 잔기를 포함하는 1개의 스위치 도메인을 포함한다.

[0576] 실시양태에서, FKBP/FRB 이량체화 스위치는 FRB-기반 스위치 도메인, 예를 들어, 변형된 FRB 스위치 도메인, FKBP-기반 스위치 도메인과 이량체화 분자, 예를 들어, 라파마이신 또는 라파로그, 예를 들어, RAD001 사이에 변경된, 예를 들어, 증진된 복합체 형성을 나타내는 변형된 FRB 스위치 도메인을 포함한다. 한 실시양태에서, 변형된 FRB 스위치 도메인은 아미노산 위치(들) L2031, E2032, S2035, R2036, F2039, G2040, T2098, W2101, D2102, Y2105, 및 F2108에서의 돌연변이로부터 선택된, 1개 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과 돌연변이를 포함하며, 여기서 야생형 아미노산은 임의의 다른 자연 발생 아미노산으로 돌연변이된다. 한 실시양태에서, 돌연변이체 FRB는 E2032에서 돌연변이를 포함하며, 여기서 E2032는 페닐알라닌 (E2032F), 메티오닌 (E2032M), 아르기닌 (E2032R), 발린 (E2032V), 티로신 (E2032Y), 이소류신 (E2032I), 예를 들어, 서열식별번호: 57, 또는 류신 (E2032L), 예를 들어, 서열식별번호: 58로 돌연변이된다. 한 실시양태에서, 돌연변이체 FRB는 T2098에서 돌연변이를 포함하며, 여기서 T2098은 페닐알라닌 (T2098F) 또는 류신 (T2098L), 예를 들어, 서열식별번호: 59로 돌연변이된다. 한 실시양태에서, 돌연변이체 FRB는 E2032 및 T2098에서 돌연변이를 포함하며, 여기서 E2032는 임의의 아미노산으로 돌연변이되고, T2098은 임의의 아미노산, 예를 들어, 서열식별번호: 60으로 돌연변이된다. 한 실시양태에서, 돌연변이체 FRB는 E2032I 및 T2098L 돌연변이, 예를 들어, 서열식별번호: 61을 포함한다. 한 실시양태에서, 돌연변이체 FRB는 E2032L 및 T2098L 돌연변이, 예를 들어, 서열식별번호: 62를 포함한다.

[0577] 표 10. 이량체화 분자에 대해 증가된 친화도를 갖는 예시적인 돌연변이체 FRB

| FRB 돌연변이체            | 아미노산 서열                                                                                                                         | SEQ ID NO: |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| E2032I 돌연변이체         | ILWHEMWHEGLIEASRLYFGERNVKGMEVLEPLHAMMERGPQTLK<br>ETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRI<br>KTS                           | 57         |
| E2032L 돌연변이체         | ILWHEMWHEGLLEASRLYFGERNVKGMEVLEPLHAMMERGPQTLK<br>ETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRI<br>KTS                           | 58         |
| T2098L 돌연변이체         | ILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMEVLEPLHAMMERGPQTLK<br>ETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRI<br>KTS                           | 59         |
| E2032, T2098 돌연변이체   | ILWHEMWHEGL <del>X</del> EASRLYFGERNVKGMEVLEPLHAMMERGPQTLK<br>ETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDL <del>X</del> QAWDLYYHVFRRI<br>KTS | 60         |
| E2032I, T2098L 돌연변이체 | ILWHEMWHEGLIEASRLYFGERNVKGMEVLEPLHAMMERGPQTLK<br>ETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRI<br>KTS                           | 61         |
| E2032L, T2098L 돌연변이체 | ILWHEMWHEGLLEASRLYFGERNVKGMEVLEPLHAMMERGPQTLK<br>ETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRI<br>KTS                           | 62         |

[0578]

[0579] 다른 적합한 이량체화 스위치는 GyrB-GyrB 기반 이량체화 스위치, 지베렐린-기반 이량체화 스위치, 태그/결합체 이량체화 스위치, 및 할로-태그/스냅-태그 이량체화 스위치를 포함한다. 본원에 제공된 안내에 따라, 이러한 스위치 및 관련 이량체화 분자는 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0580] 이량체화 분자

[0581] 스위치 도메인 사이의 회합은 이량체화 분자에 의해 촉진된다. 이량체화 분자의 존재 하에, 스위치 도메인 사이의 상호작용 또는 회합은 제1 스위치 도메인과 회합된, 예를 들어, 그에 융합된 폴리펩티드와 제2 스위치 도메인과 회합된, 예를 들어, 그에 융합된 폴리펩티드 사이의 신호 전달을 가능하게 한다. 비-제한적 수준의 이량체화 분자의 존재 하에 신호 전달은, 예를 들어, 본원에 기재된 시스템에서 측정된 바와 같이 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 5, 10, 50, 100배만큼 증가된다.

[0582] 라파마이신 및 라파마이신 유사체 (때때로 라파로그로 지칭됨), 예를 들어, RAD001은 본원에 기재된 FKBP/FRB-기반 이량체화 스위치에서 이량체화 분자로서 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 이량체화 분자는 라파마이신 (시롤리무스), RAD001 (에베롤리무스), 조타롤리무스, 템시롤리무스, AP-23573 (리다폴리리무스), 비울리무스 및 AP21967로부터 선택될 수 있다. FKBP/FRB-기반 이량체화 스위치와 함께 사용하기에 적합한 추가의 라파마이



신 유사체는 섹션 표제 "조합 요법", 또는 서브섹션 표제 "예시적인 mTOR 억제제"에 추가로 기재되어 있다.

[0583]

스플릿 CAR

[0584]

일부 실시양태에서, CAR-발현 세포는 스플릿 CAR을 사용한다. 스플릿 CAR 접근법은 공개 WO2014/055442 및 WO2014/055657에 보다 상세하게 기재되어 있다. 간략하게, 스플릿 CAR 시스템은 제1 항원 결합 도메인 및 공동 자극 도메인 (예를 들어, 41BB)을 갖는 제1 CAR을 발현하는 세포를 포함하고, 세포는 또한 제2 항원 결합 도메인 및 세포내 신호전달 도메인 (예를 들어, CD3 제타)을 갖는 제2 CAR을 발현한다. 세포가 제1 항원을 직면하는 경우에, 공동자극 도메인이 활성화되고, 세포가 증식한다. 세포가 제2 항원을 직면하는 경우에, 세포내 신호전달 도메인이 활성화되고 세포-사멸 활성이 시작된다. 따라서, CAR-발현 세포는 단지 항원 둘 다의 존재 하에서만 완전히 활성화된다.

[0585]

RNA 형질감염

[0586]

시험관내 전사된 RNA CAR을 생산하는 방법이 본원에 개시된다. 본 발명은 또한 세포 내로 직접 형질감염될 수 있는 CAR 코딩 RNA 구축물을 포함한다. 형질감염에 사용하기 위한 mRNA를 생성하는 방법은 특수하게 설계된 프라이머를 사용한 주형의 시험관내 전사 (IVT)에 이은 폴리A 첨가를 수반하며, 이는 3' 및 5' 비번역 서열 ("UTR"), 5' 캡 및/또는 내부 리보솜 진입 부위 (IRES), 발현될 핵산, 및 폴리A 테일을 함유하는, 전형적으로 50-2000개 염기 길이의 구축물 (서열식별번호: 32)을 생산한다. 이와 같이 생산된 RNA는 상이한 유형의 세포를 효율적으로 형질감염시킬 수 있다. 한 측면에서, 주형은 CAR에 대한 서열을 포함한다.

[0587]

한 측면에서, 본 발명의 CAR은 메신저 RNA (mRNA)에 의해 코딩된다. 한 측면에서, 본원에 기재된 CAR을 코딩하는 mRNA는 CAR-발현 세포, 예를 들어, CART 세포 또는 CAR NK 세포의 생산을 위해 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포 또는 NK 세포 내로 도입된다.

[0588]

한 실시양태에서, 시험관내 전사된 RNA CAR은 일시적 형질감염의 형태로서 세포에 도입될 수 있다. RNA는 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR)-생성 주형을 사용하여 시험관내 전사에 의해 생산된다. 임의의 공급원으로부터의 관심 DNA는 적절한 프라이머 및 RNA 폴리머라제를 사용하여 시험관내 mRNA 합성을 위한 주형으로 PCR에 의해 직접 전환될 수 있다. DNA의 공급원은 예를 들어, 게놈 DNA, 플라스미드 DNA, 파지 DNA, cDNA, 합성 DNA 서열 또는 DNA의 임의의 다른 적절한 공급원일 수 있다. 시험관내 전사를 위한 목적하는 주형은 본원에 기재된 CAR이다. 예를 들어, RNA CAR을 위한 주형은 본원에 기재된 종양 연관 항원에 대한 항체의 단일쇄 가변 도메인을 포함하는 세포의 영역; 힌지 영역 (예를 들어, 본원에 기재된 힌지 영역), 막횡단 도메인 (예를 들어, 본원에 기재된 막횡단 도메인 에킨대 CD8a의 막횡단 도메인); 및 예를 들어, CD3-제타의 신호전달 도메인 및 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어, 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 세포질 영역을 포함한다.

[0589]

한 실시양태에서, PCR을 위해 사용될 DNA는 오픈 리딩 프레임을 함유한다. DNA는 유기체의 게놈으로부터의 자연 발생 DNA 서열로부터의 것일 수 있다. 한 실시양태에서, 핵산은 5' 및/또는 3' 비번역 영역 (UTR)의 일부 또는 모두를 포함할 수 있다. 핵산은 엑손 및 인트론을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, PCR을 위해 사용될 DNA는 인간 핵산 서열이다. 또 다른 실시양태에서, PCR을 위해 사용될 DNA는 5' 및 3' UTR을 포함하는 인간 핵산 서열이다. DNA는 대안적으로 자연 발생 유기체에서 정상적으로는 발현되지 않는 인공 DNA 서열일 수 있다. 예시적인 인공 DNA 서열은 함께 라이게이션되어 융합 단백질을 코딩하는 오픈 리딩 프레임을 형성하는 유전자의 부분을 함유하는 것이다. 함께 라이게이션되는 DNA의 부분은 단일 유기체로부터 또는 하나 초과 유기체로부터의 것일 수 있다.

[0590]

PCR은 형질감염을 위해 사용되는 mRNA의 시험관내 전사를 위한 주형을 생성하기 위해 사용된다. PCR을 수행하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. PCR에 사용하기 위한 프라이머는 PCR을 위한 주형으로서 사용될 DNA의 영역에 실질적으로 상보적인 영역을 갖도록 설계된다. 본원에 사용된 "실질적으로 상보적인"은 프라이머 서열 내의 대부분의 또는 모든 염기가 상보적이거나, 또는 하나 이상의 염기가 비-상보적이거나, 또는 미스매치된 뉴클레오타이드의 서열을 지칭한다. 실질적으로 상보적인 서열은 PCR을 위해 사용되는 어닐링 조건 하에서 의도된 DNA 표적과 어닐링하거나 또는 혼성화할 수 있다. 프라이머는 DNA 주형의 임의의 부분에 실질적으로 상보적이라도 설계될 수 있다. 예를 들어, 프라이머는 5' 및 3' UTR을 포함하는, 세포에서 정상적으로 전사되는 핵산의 부분 (오픈 리딩 프레임)을 증폭시키도록 설계될 수 있다. 프라이머는 또한 특정한 관심 도메인을 코딩하는 핵산의 부분을 증폭시키도록 설계될 수 있다. 한 실시양태에서, 프라이머는 5' 및 3' UTR의 전부 또는 일부를 포함하는 인간 cDNA의 코딩 영역을 증폭시키도록 설계될 수 있다. PCR을 위해 유용한 프라이머는 관

련 기술분야에 널리 공지된 합성 방법에 의해 생성될 수 있다. "정방향 프라이머"는 증폭될 DNA 서열의 상류에 있는 DNA 주형 상의 뉴클레오티드에 실질적으로 상보적인 뉴클레오티드의 영역을 함유하는 프라이머이다. "상류"는 코딩 가닥과 관련하여 증폭될 DNA 서열에 대해 5' 위치를 지칭하도록 본원에 사용된다. "역방향 프라이머"는 증폭될 DNA 서열의 하류에 있는 이중-가닥 DNA 주형에 실질적으로 상보적인 뉴클레오티드의 영역을 함유하는 프라이머이다. "하류"는 코딩 가닥과 관련하여 증폭될 DNA 서열의 3' 위치를 지칭하도록 본원에 사용된다.

[0591] PCR에 유용한 임의의 DNA 폴리머라제가 본원에 개시된 방법에서 사용될 수 있다. 시약 및 폴리머라제는 다수의 공급원으로부터 상업적으로 입수가능하다.

[0592] 안정성 및/또는 번역 효율을 촉진하는 능력을 갖는 화학 구조가 또한 사용될 수 있다. RNA는 바람직하게는 5' 및 3' UTR을 갖는다. 한 실시양태에서, 5' UTR은 1 내지 3000개 뉴클레오티드 길이이다. 코딩 영역에 추가되는 5' 및 3' UTR 서열의 길이는 UTR의 상이한 영역에 어닐링하는 PCR을 위한 프라이머를 설계하는 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 상이한 방법에 의해 변경될 수 있다. 이러한 접근법을 사용하여, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 전사된 RNA의 형질감염 후에 최적 번역 효율을 달성하기 위해 요구되는 5' 및 3' UTR 길이를 변형시킬 수 있다.

[0593] 5' 및 3' UTR은 관심 핵산에 대한 자연 발생, 내인성 5' 및 3' UTR일 수 있다. 대안적으로, 관심 핵산에 내인성이 아닌 UTR 서열은 UTR 서열을 정방향 및 역방향 프라이머 내로 혼입시킴으로써 또는 주형의 임의의 다른 변형에 의해 추가될 수 있다. 관심 핵산에 내인성이 아닌 UTR 서열의 사용은 RNA의 안정성 및/또는 번역 효율을 변형시키는 데 유용할 수 있다. 예를 들어, 3' UTR 서열 내의 AU-풍부 요소는 mRNA의 안정성을 감소시킬 수 있는 것으로 공지되어 있다. 따라서, 3' UTR은 관련 기술분야에 널리 공지된 UTR의 특성에 기초하여 전사되는 RNA의 안정성을 증가시키도록 선택되거나 또는 설계될 수 있다.

[0594] 한 실시양태에서, 5' UTR은 내인성 핵산의 코작(Kozak) 서열을 함유할 수 있다. 대안적으로, 관심 핵산에 내인성이 아닌 5' UTR이 상기 기재된 바와 같이 PCR에 의해 추가되는 경우에, 컨센서스 코작 서열은 5' UTR 서열의 추가에 의해 재설계될 수 있다. 코작 서열은 일부 RNA 전사체의 번역 효율을 증가시킬 수 있지만, 효율적인 번역을 가능하게 하기 위해 모든 RNA에 요구되는 것으로 보이지는 않는다. 많은 mRNA에 대한 코작 서열의 필요성은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 다른 실시양태에서 5' UTR은 그의 RNA 게놈이 세포에서 안정한 RNA 바이러스의 5'UTR일 수 있다. 다른 실시양태에서 다양한 뉴클레오티드 유사체가 mRNA의 엑소뉴클레아제 분해를 저해하기 위해 3' 또는 5' UTR에 사용될 수 있다.

[0595] 유전자 클로닝을 필요로 하지 않으면서 RNA를 DNA 주형으로부터 합성할 수 있게 하기 위해, 전사의 프로모터는 전사될 서열의 상류의 DNA 주형에 부착되어야 한다. RNA 폴리머라제에 대한 프로모터로서 기능하는 서열이 정방향 프라이머의 5' 말단에 추가되는 경우에, RNA 폴리머라제 프로모터는 전사될 오픈 리딩 프레임의 상류의 PCR 생성물 내로 혼입된다. 하나의 바람직한 실시양태에서, 프로모터는 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 T7 폴리머라제 프로모터이다. 다른 유용한 프로모터는 T3 및 SP6 RNA 폴리머라제 프로모터를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. T7, T3 및 SP6 프로모터에 대한 컨센서스 뉴클레오티드 서열은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0596] 바람직한 실시양태에서, mRNA는 세포에서 리보솜 결합, 번역의 개시 및 mRNA의 안정성을 결정하는 5' 말단 및 3' 폴리(A) 테일 둘 다 상에 캡을 갖는다. 원형 DNA 주형, 예를 들어, 플라스미드 DNA에서, RNA 폴리머라제는 진행 세포에서의 발현에 적합하지 않은 긴 콘카테머 생성물을 생산한다. 3' UTR의 말단에서 선형화된 플라스미드 DNA의 전사는 전사 후에 폴리아데닐화된 경우에도 진행 형질감염에 효과적이지 않은 정상 크기의 mRNA를 생성한다.

[0597] 선형 DNA 주형 상에서, 파지 T7 RNA 폴리머라제는 주형의 마지막 염기를 넘어 전사체의 3' 말단을 연장시킬 수 있다 (Schenborn and Mierendorf, Nuc Acids Res., 13:6223-36 (1985); Nacheva and Berzal-Herranz, Eur. J. Biochem., 270:1485-65 (2003)).

[0598] 폴리A/T 스트레치의 DNA 주형 내로의 통상적인 통합 방법은 분자 클로닝이다. 그러나, 플라스미드 DNA 내로 통합된 폴리A/T 서열은 플라스미드 불안정성을 유발할 수 있으며, 이는 박테리아 세포로부터 수득된 플라스미드 DNA 주형이 종종 결실 및 다른 이상으로 고도로 오염되는 이유이다. 이는 클로닝 절차를 어렵고 시간 소모적으로 만들 뿐만 아니라 종종 신뢰할 수 없게 만든다. 이는 클로닝 없이 폴리A/T 3' 스트레치를 갖는 DNA 주형의 구축을 가능하게 하는 방법이 매우 바람직한 이유이다.

- [0599] 전사 DNA 주형의 폴리A/T 절편은 폴리T 테일, 예컨대 100T 테일 (서열식별번호: 35) (크기는 50-5000 T일 수 있음 (서열식별번호: 36))을 함유하는 역방향 프라이머를 사용함으로써 PCR 동안, 또는 DNA 라이게이션 또는 시험관내 재조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 다른 방법에 의해 PCR 후에 생산될 수 있다. 폴리(A) 테일은 또한 안정성을 RNA에 제공하고 그의 분해를 감소시킨다. 일반적으로, 폴리(A) 테일의 길이는 전사된 RNA의 안정성과 양의 상관관계가 있다. 한 실시양태에서, 폴리(A) 테일은 100 내지 5000개 아데노신 (서열식별번호: 37)이다.
- [0600] RNA의 폴리(A) 테일은 폴리(A) 폴리머라제, 예컨대 이. 콜라이 폴리A 폴리머라제 (E-PAP)를 사용하여 시험관내 전사 후에 추가로 연장될 수 있다. 한 실시양태에서, 폴리(A) 테일의 길이를 100개의 뉴클레오티드로부터 300 내지 400개의 뉴클레오티드 (서열식별번호: 38)로 증가시키는 것은 RNA의 번역 효율의 약 2-배 증가를 일으킨다. 추가적으로, 상이한 화학적 기의 3' 말단에 대한 부착은 mRNA 안정성을 증가시킬 수 있다. 이러한 부착은 변형된/인공 뉴클레오티드, 압타머 및 다른 화합물을 함유할 수 있다. 예를 들어, ATP 유사체는 폴리(A) 폴리머라제를 사용하여 폴리(A) 테일 내로 혼입될 수 있다. ATP 유사체는 RNA의 안정성을 추가로 증가시킬 수 있다.
- [0601] 5' 캡은 또한 RNA 분자에 안정성을 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 의해 생산된 RNA는 5' 캡을 포함한다. 5' 캡은 관련 기술분야에 공지되어 있고 본원에 기재된 기술을 사용하여 제공된다 (Cougot, et al., Trends in Biochem. Sci., 29:436-444 (2001); Stepinski, et al., RNA, 7:1468-95 (2001); Elango, et al., Biochim. Biophys. Res. Commun., 330:958-966 (2005)).
- [0602] 본원에 개시된 방법에 의해 생산된 RNA는 또한 내부 리보솜 진입 부위 (IRES) 서열을 함유할 수 있다. IRES 서열은 mRNA에 대한 캡-비의존성 리보솜 결합을 개시하고 번역의 개시를 용이하게 하는 임의의 바이러스, 염색체 또는 인공적으로 설계된 서열일 수 있다. 세포 투과성 및 생존을 용이하게 하는 인자, 예컨대 당, 펩티드, 지질, 단백질, 항산화제, 및 계면활성제를 함유할 수 있는, 세포 전기천공에 적합한 임의의 용질이 포함될 수 있다.
- [0603] RNA는 임의의 다수의 상이한 방법, 예를 들어, 전기천공 (아막사 뉴클레오펙터(Amaxa Nucleofector)-II (아막사 바이오시스템즈(Amaxa Biosystems), 독일 쾰른), (ECM 830 (BTX) (하버드 인스트루먼트(Harvard Instruments), 매사추세츠주 보스턴) 또는 진 펄서(Gene Pulser) II (바이올라드(BioRad), 콜로라도주 덴버), 멀티포레이터 (Multiporator) (에펜도르프(Eppendorf), 독일 함부르크)), 리포펙션을 사용한 양이온성 리포솜 매개 형질감염, 중합체 캡슐화, 펩티드 매개 형질감염, 또는 바이올리스틱 입자 전달 시스템 예컨대 "유전자 총" (예를 들어, 문헌 [Nishikawa, et al. Hum Gene Ther., 12(8):861-70 (2001)] 참조)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 상업적으로 이용가능한 방법을 사용하여 표적 세포 내로 도입될 수 있다.
- [0604] 비-바이러스 전달 방법
- [0605] 일부 측면에서, 비-바이러스 방법이 본원에 기재된 CAR을 코딩하는 핵산을 세포 또는 조직 또는 대상체 내로 전달하는 데 사용될 수 있다.
- [0606] 일부 실시양태에서, 비-바이러스 방법은 트랜스포손 (전위가능 요소로도 불림)의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 트랜스포손은 게놈 내 위치에서 그 자체를 삽입할 수 있는 DNA의 조각, 예를 들어, 자기-복제 및 그의 카피의 게놈 내로의 삽입이 가능한 DNA의 조각, 또는 보다 긴 핵산으로부터 스플라이싱되고 게놈 내 또 다른 위치 내로 삽입될 수 있는 DNA 조각이다. 예를 들어, 트랜스포손은 전위를 위한 역전된 반복부 플랭킹 유전자로 이루어진 DNA 서열을 포함한다.
- [0607] 트랜스포손을 사용한 핵산 전달의 예시적인 방법은 슬리핑 뷰티 트랜스포손 시스템(Sleeping Beauty transposon system) (SBTS) 및 피기백(piggyBac) (PB) 트랜스포손 시스템을 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Aronovich et al. Hum. Mol. Genet. 20.1(2011):R14-20; Singh et al. Cancer Res. 15(2008):2961-2971; Huang et al. Mol. Ther. 16(2008):580-589; Grabundzija et al. Mol. Ther. 18(2010):1200-1209; Kebriaei et al. Blood. 122.21(2013):166; Williams. Molecular Therapy 16.9(2008):1515-16; Bell et al. Nat. Protoc. 2.12(2007):3153-65; 및 Ding et al. Cell. 122.3(2005):473-83]을 참조하며, 이는 모두 본원에 참조로 포함된다.
- [0608] SBTS는 2가지 성분: 1) 트랜스진을 함유하는 트랜스포손 및 2) 트랜스포사제 효소의 공급원을 포함한다. 트랜스포사제는 트랜스포손을 담체 플라스미드 (또는 다른 공여자 DNA)로부터 표적 DNA, 예컨대 숙주 세포 염색체/게놈으로 전위시킬 수 있다. 예를 들어, 트랜스포사제는 담체 플라스미드/공여자 DNA에 결합하고, 플라스미드

로부터 트랜스포손 (트랜스진(들) 포함)을 절단하고, 이를 숙주 세포의 게놈 내로 삽입한다. 예를 들어, 상기 문헌 [Aronovich et al.]을 참조한다.

- [0609] 예시적인 트랜스포손은 pT2-기반 트랜스포손을 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Grabundzija et al. Nucleic Acids Res. 41.3(2013):1829-47; 및 Singh et al. Cancer Res. 68.8(2008): 2961-2971]을 참조하며, 이는 모두 본원에 참조로 포함된다. 예시적인 트랜스포사제는 Tc1/마리너-유형 트랜스포사제, 예를 들어, SB10 트랜스포사제 또는 SB11 트랜스포사제 (예를 들어, 시토메갈로바이러스 프로모터로부터 발현될 수 있는 과다활성 트랜스포사제)를 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Aronovich et al.; Kebriaei et al.; 및 Grabundzija et al.]을 참조하며, 이는 모두 본원에 참조로 포함된다.
- [0610] SBTS의 사용은 트랜스진, 예를 들어, 본원에 기재된 CAR을 코딩하는 핵산의 효율적인 통합 및 발현을 허용한다. 예를 들어, 트랜스포손 시스템 예컨대 SBTS를 사용하여 본원에 기재된 CAR을 안정적으로 발현하는 세포, 예를 들어, T 세포 또는 NK 세포를 생성하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0611] 본원에 기재된 방법에 따라, 일부 실시양태에서, 1종 이상의 핵산, 예를 들어, SBTS 성분을 함유하는 플라스미드가 세포 (예를 들어, T 또는 NK 세포)에 전달된다. 예를 들어, 핵산(들)은 핵산 (예를 들어, 플라스미드 DNA) 전달의 표준 방법, 예를 들어, 본원에 기재된 방법, 예를 들어, 전기천공, 형질감염, 또는 리포펙션에 의해 전달된다. 일부 실시양태에서, 핵산은 트랜스진, 예를 들어, 본원에 기재된 CAR을 코딩하는 핵산을 포함하는 트랜스포손을 함유한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 트랜스진 (예를 들어, 본원에 기재된 CAR을 코딩하는 핵산) 뿐만 아니라 트랜스포사제 효소를 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 트랜스포손을 함유한다. 다른 실시양태에서, 2개의 핵산을 갖는 시스템, 예를 들어, 이중-플라스미드 시스템이 제공되며, 예를 들어, 여기서 제1 플라스미드는 트랜스진을 포함하는 트랜스포손을 함유하고, 제2 플라스미드는 트랜스포사제 효소를 코딩하는 핵산 서열을 함유한다. 예를 들어, 제1 및 제2 핵산은 숙주 세포 내로 공동-전달된다.
- [0612] 일부 실시양태에서, SBTS를 사용한 유전자 삽입 및 뉴클레아제 (예를 들어, 아연 핑거 뉴클레아제 (ZFN), 전사 활성화화제-유사 이펙터 뉴클레아제 (TALEN), CRISPR/Cas 시스템, 또는 조작된 메가뉴클레아제 재조작된 귀소 엔도뉴클레아제)를 사용한 유전자 편집의 조합을 사용함으로써, 본원에 기재된 CAR을 발현하는 세포, 예를 들어, T 또는 NK 세포가 생성된다.
- [0613] 일부 실시양태에서, 비-바이러스 전달 방법의 사용은 세포, 예를 들어, T 또는 NK 세포의 재프로그래밍, 및 세포의 대상체 내로의 직접 주입을 허용한다. 비-바이러스 벡터의 이점은 환자 집단을 충족시키는 데 요구되는 충분한 양을 생산하는 것의 용이성 및 상대적으로 낮은 비용, 저장 동안의 안정성, 및 면역원성의 결여를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0614] CAR을 코딩하는 핵산 구축물
- [0615] 본 발명은 또한 본원에 기재된 하나 이상의 CAR 구축물을 코딩하는 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서, 핵산 분자는 메신저 RNA 전사체로서 제공된다. 한 측면에서, 핵산 분자는 DNA 구축물로서 제공된다.
- [0616] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 키메라 항원 수용체 (CAR)를 코딩하는 핵산 분자에 관한 것이며, 여기서 CAR은 본원에 기재된 중앙 항원에 결합하는 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 (예를 들어, 본원에 기재된 막횡단 도메인), 및 자극 도메인, 예를 들어, 공동자극 신호전달 도메인 (예를 들어, 본원에 기재된 공동자극 신호전달 도메인) 및/또는 1차 신호전달 도메인 (예를 들어, 본원에 기재된 1차 신호전달 도메인, 예를 들어, 본원에 기재된 제타 쇄)를 포함하는 세포내 신호전달 도메인 (예를 들어, 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인)을 포함한다. 한 실시양태에서, 막횡단 도메인은 T-세포 수용체, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 및 CD154의 알파, 베타 또는 제타 쇄로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 막횡단 도메인이다. 일부 실시양태에서, 막횡단 도메인은 적어도, 예를 들어, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD11a, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRP1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R  $\alpha$ , ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp의 막횡단 영역(들)을 포함할 수 있다.
- [0617] 한 실시양태에서, 막횡단 도메인은 서열식별번호: 12의 서열, 또는 그와 95-99% 동일성을 갖는 서열을



포함한다. 한 실시양태에서, 항원 결합 도메인은 힌지 영역, 예를 들어, 본원에 기재된 힌지 영역에 의해 막힘 단 도메인에 연결된다. 한 실시양태에서, 힌지 영역은 서열식별번호: 4 또는 서열식별번호: 6 또는 서열식별번호: 8 또는 서열식별번호: 10, 또는 그와 95-99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 단리된 핵산 분자는 공동자극 도메인을 코딩하는 서열을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 공동자극 도메인은 OX40, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 및 4-1BB (CD137)로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인이다. 이러한 공동자극 분자의 추가의 예는 CDS, ICAM-1, GITR, BAFRR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, 및 PAG/Cbp를 포함한다. 한 실시양태에서, 공동자극 도메인은 서열식별번호: 16의 서열, 또는 그와 95-99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 4-1BB의 기능적 신호전달 도메인 및 CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 한 실시양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 서열식별번호: 14 또는 서열식별번호: 16의 서열, 또는 그와 95-99% 동일성을 갖는 서열, 및 서열식별번호: 18 또는 서열식별번호: 20의 서열, 또는 그와 95-99% 동일성을 갖는 서열을 포함하며, 여기서 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 서열은 동일한 프레임에서 단일 폴리펩티드 쇄로서 발현된다.

[0618] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열식별번호: 2의 리더 서열, 본원에 기재된 바와 같은 scFv 도메인, 서열식별번호: 4 또는 서열식별번호: 6 또는 서열식별번호: 8 또는 서열식별번호: 10 (또는 그와 95-99% 동일성을 갖는 서열)의 힌지 영역, 서열식별번호: 12 (또는 그와 95-99% 동일성을 갖는 서열)의 서열을 갖는 막힘단 도메인, 서열식별번호: 14의 서열을 갖는 4-1BB 공동자극 도메인 또는 서열식별번호: 16 (또는 그와 95-99% 동일성을 갖는 서열)의 서열을 갖는 CD27 공동자극 도메인, 및 서열식별번호: 18 또는 서열식별번호: 20 (또는 그와 95-99% 동일성을 갖는 서열)의 서열을 갖는 CD3 제타 자극 도메인을 포함하는 CAR 구축물을 코딩하는 단리된 핵산 분자에 관한 것이다.

[0619] 또 다른 측면에서, 본 발명은 항원 결합 도메인, 막힘단 도메인, 및 자극 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR) 분자를 코딩하는 핵산 분자에 관한 것이고, 여기서 상기 항원 결합 도메인은 CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1 (CLECL1), CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, 메소텔린, IL-11Ra, PSCA, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, CD20, 플레이트 수용체 알파, ERBB2 (Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, 프로스타제, PRSS21, PAP, ELF2M, 에프린 B2, IGF-I 수용체, CAIX, LMP2, gp100, bcr-abl, 티로시나제, EphA2, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 플레이트 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, TSHR, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, 폴리시알산, PLAC1, 글로보H, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGE-A1, 레구마인, HPV E6, E7, MAGE A1, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-관련 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인, 서바이빈 및 텔로머라제, PCTA-1/갈렉틴 8, 멜란A/MART1, Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전위 절단 점, ML-IAP, ERG (TMPRSS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로젠 수용체, 시클린 B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, 인간 텔로머라제 리버스 트랜스크립타제, RU1, RU2, 장 카복실 에스테라제, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, 및 IGLL1로 이루어진 군으로부터 선택되는 종양 항원에 결합한다.

[0620] 한 실시양태에서, 코딩된 CAR 분자는 공동자극 도메인을 코딩하는 서열을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 공동자극 도메인은 OX40, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18) 및 4-1BB (CD137)로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인이다. 한 실시양태에서, 공동자극 도메인은 서열식별번호: 14의 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 막힘단 도메인은 T-세포 수용체, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 및 CD154의 알파, 베타 또는 제타 쇄로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 막힘단 도메인이다. 한 실시양태에서, 막힘단 도메인은 서열식별번호: 12의 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 4-1BB의 기능적 신호전달 도메인 및 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 한 실시양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 서열식별번호: 14의 서열 및 서열식별번호: 18의 서열을 포함하며, 여기서 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 서열은 동일한 프레임에서 단일 폴리펩티드 쇄로서 발현된다. 한 실시양태에서, 항-본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원 결합 도메인은

한지 영역에 의해 막힌 단 도메인에 연결된다. 한 실시양태에서, 한지 영역은 서열식별번호: 4를 포함한다. 한 실시양태에서, 한지 영역은 서열식별번호: 6 또는 서열식별번호: 8 또는 서열식별번호: 10을 포함한다.

[0621] 목적하는 분자를 코딩하는 핵산 서열은 관련 기술분야에 공지된 재조합 방법을 사용하여, 예컨대, 예를 들어 유전자를 발현하는 세포로부터 라이브러리를 스크리닝함으로써, 이를 포함하는 것으로 공지된 벡터로부터 유전자를 유도함으로써, 또는 표준 기술을 사용하여 이를 함유하는 세포 및 조직으로부터 직접 단리함으로써 얻어질 수 있다. 대안적으로, 관심 유전자는 클로닝되기 보다는 합성적으로 생산될 수 있다.

[0622] 본 발명은 또한 본 발명의 DNA가 삽입된 벡터를 제공한다. 레트로바이러스 예컨대 렌티바이러스로부터 유래된 벡터는 이들이 딸세포에서 트랜스진의 장기간의 안정한 통합 및 그의 증식을 가능하게 하기 때문에 장기간의 유전자 전달을 달성하기에 적합한 도구이다. 렌티바이러스 벡터는 이들이 비-증식 세포, 예컨대 간세포를 형질도입할 수 있다는 점에서 중앙-레트로바이러스 예컨대 뮤린 백혈병 바이러스로부터 유래된 벡터에 비해 추가의 이점을 갖는다. 이들은 또한 낮은 면역원성의 추가의 이점을 갖는다. 레트로바이러스 벡터는 또한, 예를 들어, 감마레트로바이러스 벡터일 수 있다. 감마레트로바이러스 벡터는, 예를 들어, 프로모터, 패키징 신호 ( $\Psi$ ), 프라임어 결합 부위 (PBS), 1개 이상 (예를 들어, 2개)의 긴 말단 반복부 (LTR), 및 관심 트랜스진, 예를 들어, CAR을 코딩하는 유전자를 포함할 수 있다. 감마레트로바이러스 벡터는 바이러스 구조 유전자, 예컨대 gag, pol, 및 env가 결합되어 있을 수 있다. 예시적인 감마레트로바이러스 벡터는 뮤린 백혈병 바이러스 (MLV), 비장-초점 형성 바이러스 (SFFV), 및 골수증식성 육종 바이러스 (MPSV), 및 그로부터 유래된 벡터를 포함한다. 다른 감마레트로바이러스 벡터가, 예를 들어, 문헌 [Tobias Maetzig et al., "Gammaretroviral Vectors: Biology, Technology and Application" Viruses. 2011 Jun; 3(6): 677-713]에 기재되어 있다.

[0623] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 목적하는 CAR을 코딩하는 핵산을 포함하는 벡터는 아데노바이러스 벡터 (A5/35)이다. 또 다른 실시양태에서, CAR을 코딩하는 핵산의 발현은 트랜스포손 예컨대 슬리핑 뷰티, 크리스퍼, CAS9, 및 아연 핑거 뉴클레아제를 사용하여 달성될 수 있다. 하기 문헌 [June et al. 2009*Nature Reviews Immunology* 9.10: 704-716]을 참조하며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

[0624] 간단히 요약하면, CAR을 코딩하는 천연 또는 합성 핵산의 발현은 전형적으로 CAR 폴리펩티드 또는 그의 부분을 코딩하는 핵산을 프로모터에 작동가능하게 연결하고, 구축물을 발현 벡터 내로 혼입시킴으로써 달성된다. 벡터는 복제 및 통합 진핵세포에 적합할 수 있다. 전형적인 클로닝 벡터는 전사 및 번역 종결인자, 개시 서열, 및 목적하는 핵산 서열의 발현의 조절을 위해 유용한 프로모터를 함유한다.

[0625] 본 발명의 발현 구축물은 또한 표준 유전자 전달 프로토콜을 사용한 핵산 면역화 및 유전자 요법을 위해 사용될 수 있다. 유전자 전달을 위한 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,399,346, 5,580,859, 5,589,466을 참조하며, 이는 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 유전자 요법 벡터를 제공한다.

[0626] 핵산은 다수의 유형의 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 예를 들어, 핵산은 플라스미드, 파지미드, 파지 유도체, 동물 바이러스, 및 코스미드를 포함하나 이에 제한되지는 않는 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 특정한 관심 벡터는 발현 벡터, 복제 벡터, 프로브 생성 벡터, 및 서열분석 벡터를 포함한다.

[0627] 추가로, 발현 벡터는 바이러스 벡터의 형태로 세포에 제공될 수 있다. 바이러스 벡터 기술은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌 [Sambrook et al., 2012, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, volumes 1-4, Cold Spring Harbor Press, NY], 및 다른 바이러스학 및 분자 생물학 매뉴얼에 기재되어 있다. 벡터로서 유용한 바이러스는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스, 포진 바이러스, 및 렌티바이러스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일반적으로, 적합한 벡터는 적어도 하나의 유기체에서 기능성인 복제 기점, 프로모터 서열, 편리한 제한 엔도뉴클레아제 부위, 및 하나 이상의 선택 마커를 포함한다 (예를 들어, WO 01/96584; WO 01/29058; 및 미국 특허 번호 6,326,193).

[0628] 다수의 바이러스 기반 시스템이 포유동물 세포 내로의 유전자 전달을 위해 개발되었다. 예를 들어, 레트로바이러스는 유전자 전달 시스템을 위한 편리한 플랫폼을 제공한다. 선택된 유전자는 관련 기술분야에 공지된 기술을 사용하여 벡터 내로 삽입되고 레트로바이러스 입자 내에 패키징될 수 있다. 재조합 바이러스는 이어서 단리되고 생체내 또는 생체외에서 대상체의 세포로 전달될 수 있다. 다수의 레트로바이러스 시스템이 관련 기술분야에 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 아데노바이러스 벡터가 사용된다. 다수의 아데노바이러스 벡터가 관련 기술분야에 공지되어 있다. 한 실시양태에서, 렌티바이러스 벡터가 사용된다.

[0629] 추가의 프로모터 요소, 예를 들어, 인핸서는 전사 개시의 빈도를 조절한다. 전형적으로, 이들은 출발 부위의

30-110 bp 상류의 영역에 위치하지만, 다수의 프로모터는 기능적 요소를 또한 출발 부위의 하류에 함유하는 것으로 밝혀졌다. 프로모터 요소 사이의 간격은 빈번하게 탄력적이어서, 프로모터 기능은 요소가 역전되거나 또는 서로에 대해 이동되는 경우에 보존된다. 티미딘 키나제 (tk) 프로모터에서, 프로모터 요소 사이의 간격은 활성이 감소하기 시작하기 전 50 bp까지 증가할 수 있다. 프로모터에 따라, 개별 요소는 전사를 활성화하기 위해 협동적으로 또는 독립적으로 기능할 수 있는 것으로 보인다. 예시적인 프로모터는 CMV IE 유전자, EF-1 $\alpha$ , 유비퀴틴 C, 또는 포스포글리세로키나제 (PGK) 프로모터를 포함한다.

[0630] 포유동물 T 세포에서 CAR 코딩 핵산 분자를 발현할 수 있는 프로모터의 예는 EF1a 프로모터이다. 천연 EF1a 프로모터는 아미노아실 tRNA의 리보솜으로의 효소적 전달을 담당하는 신장 인자-1 복합체의 알파 서브유닛의 발현을 구동한다. EF1a 프로모터는 포유동물 발현 플라스미드에서 광범하게 사용되고 렌티바이러스 벡터 내로 클로닝된 핵산 분자로부터 CAR 발현을 구동하는 데 효과적인 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 문헌 [Milone et al., Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다. 한 측면에서, EF1a 프로모터는 서열식별번호: 1로서 제공된 서열을 포함한다.

[0631] 프로모터의 또 다른 예는 극초기 시토크로마 바이러스 (CMV) 프로모터 서열이다. 이 프로모터 서열은 그에 작동 가능하게 연결된 임의의 폴리뉴클레오타이드 서열의 높은 수준의 발현을 구동할 수 있는 강력한 구성적 프로모터 서열이다. 그러나, 원숭이 바이러스 40 (SV40) 초기 프로모터, 마우스 유방 종양 바이러스 (MMTV), 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV) 긴 말단 반복부 (LTR) 프로모터, MoMuLV 프로모터, 조류 백혈병 바이러스 프로모터, 엡스타인-바르(Epstein-Barr) 바이러스 극초기 프로모터, 라우스(Rous) 육종 바이러스 프로모터, 뿐만 아니라 인간 유전자 프로모터 예컨대 비제한적으로 액틴 프로모터, 미오신 프로모터, 신장 인자-1 $\alpha$  프로모터, 헤모글로빈 프로모터, 및 크레아틴 키나제 프로모터를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 다른 구성적 프로모터 서열이 또한 사용될 수 있다. 추가로, 본 발명은 구성적 프로모터의 사용으로 제한되지 않아야 한다. 유도성 프로모터가 본 발명의 일부로서 또한 고려된다. 유도성 프로모터의 사용은 작동가능하게 연결된 폴리뉴클레오타이드 서열의 발현을 이러한 발현을 원하는 경우에 턴 온할 수 있거나, 또는 발현을 원하지 않는 경우에 발현을 턴 오프할 수 있는 분자 스위치를 제공한다. 유도성 프로모터의 예는 메탈로티오닌 프로모터, 글루코코르티코이드 프로모터, 프로게스테론 프로모터, 및 테트라시클린 프로모터를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0632] 벡터는 또한, 예를 들어, 분비를 용이하게 하기 위한 신호 서열, 폴리아데닐화 신호 및 전사 종결인자 (예를 들어, 소 성장 호르몬 (BGH) 유전자로부터), 에피솜 복제 및 원핵생물에서의 복제를 가능하게 하는 요소 (예를 들어 SV40 기원 및 ColE1 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 것) 및/또는 선택을 가능하게 하기 위한 요소 (예를 들어, 암피실린 저항성 유전자 및/또는 제오신 마커)를 포함할 수 있다.

[0633] CAR 폴리펩티드 또는 그의 부분의 발현을 평가하기 위해, 세포 내로 도입되는 발현 벡터는 또한 바이러스 벡터를 통해 형질감염되거나 또는 감염될 것이 모색되는 세포의 집단으로부터 발현 세포의 확인 및 선택을 용이하게 하기 위한 선택 마커 유전자 또는 리포터 유전자 또는 둘 다를 함유할 수 있다. 다른 측면에서, 선택 마커는 DNA의 개별 조각 상에 보유하고 공동-형질감염 절차에 사용될 수 있다. 선택 마커 및 리포터 유전자 둘 다는 숙주 세포에서 발현을 가능하게 하는 적절한 조절 서열과 플랜킹될 수 있다. 유용한 선택 마커는, 예를 들어, 항생제-저항성 유전자, 예컨대 neo 등을 포함한다.

[0634] 리포터 유전자는 잠재적으로 형질감염된 세포를 확인하고 조절 서열의 기능성을 평가하는 데 사용된다. 일반적으로, 리포터 유전자는 수용자 유기체 또는 조직에 존재하지 않거나 또는 이에 의해 발현되지 않고 폴리펩티드의 발현이 일부 용이하게 검출가능한 특성, 예를 들어, 효소적 활성에 의해 나타나는 폴리펩티드를 코딩하는 유전자이다. 리포터 유전자의 발현은 DNA가 수용자 세포 내로 도입된 후 적절한 시간에 검정된다. 적합한 리포터 유전자는 루시페라제, 베타-갈락토시다제, 클로람페니콜 아세틸 트랜스퍼라제, 분비된 알칼리성 포스포타제를 코딩하는 유전자, 또는 녹색 형광 단백질 유전자를 포함할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Ui-Tei et al., 2000 FEBS Letters 479: 79-82]). 적합한 발현 시스템은 널리 공지되어 있고 공지된 기술을 사용하여 제조되거나 또는 상업적으로 입수될 수 있다. 일반적으로, 리포터 유전자의 최고 수준의 발현을 나타내는, 최소 5' 플랜킹 영역을 갖는 구축물은 프로모터로서 확인된다. 이러한 프로모터 영역은 리포터 유전자에 연결되고 프로모터-구동 전사를 조정하는 능력에 대해 작용제를 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0635] 유전자를 세포 내로 도입하고 발현하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 발현 벡터와 관련하여, 벡터는 관련 기술분야의 임의의 방법에 의해 숙주 세포, 예를 들어, 포유동물, 박테리아, 효모, 또는 곤충 세포 내로 용이하게 도입될 수 있다. 예를 들어, 발현 벡터는 물리적, 화학적, 또는 생물학적 수단에 의해 숙주 세포 내로 전달될 수 있다.



- [0636] 폴리뉴클레오티드를 숙주 세포 내로 도입하는 물리적 방법은 인산칼슘 침전, 리포펙션, 입자 충격, 미세주사, 전기천공 등을 포함한다. 벡터 및/또는 외인성 핵산을 포함하는 세포를 생산하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Sambrook et al., 2012, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, volumes 1 -4, Cold Spring Harbor Press, NY]을 참조한다. 숙주 세포 내로의 폴리뉴클레오티드의 도입을 위한 바람직한 방법은 인산칼슘 형질감염이다.
- [0637] 관심 폴리뉴클레오티드를 숙주 세포 내로 도입하는 생물학적 방법은 DNA 및 RNA 벡터의 사용을 포함한다. 바이러스 벡터, 및 특히 레트로바이러스 벡터는 유전자를 포유동물, 예를 들어, 인간 세포 내로 삽입하기 위해 가장 널리 사용되는 방법이 되었다. 다른 바이러스 벡터는 렌티바이러스, 폭스바이러스, 단순 포진 바이러스 I, 아데노바이러스 및 아데노-연관 바이러스 등으로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,350,674 및 5,585,362를 참조한다.
- [0638] 폴리뉴클레오티드를 숙주 세포 내로 도입하기 위한 화학적 수단은 콜로이드성 분산액 시스템, 예컨대 거대분자 복합체, 나노캡슐, 마이크로구체, 비드, 및 수중유 에멀전, 미셀, 혼합된 미셀, 및 리포솜을 포함하는 지질-기반 시스템을 포함한다. 시험관내 및 생체내에서 전달 비히클로서 사용하기 위한 예시적인 콜로이드성 시스템은 리포솜 (예를 들어, 인공 막 소포)이다. 핵산의 최신 기술의 표적화된 전달, 예컨대 표적화된 나노입자 또는 다른 적합한 마이크로미터-미만 크기의 전달 시스템을 사용한 폴리뉴클레오티드의 전달을 위한 다른 방법이 이용가능하다.
- [0639] 비-바이러스 전달 시스템이 이용되는 경우에, 예시적인 전달 비히클은 리포솜이다. 지질 제제의 사용이 핵산의 숙주 세포 내로의 도입 (시험관내, 생체외 또는 생체내)을 위해 고려된다. 또 다른 측면에서, 핵산은 지질과 회합될 수 있다. 지질과 회합된 핵산은 리포솜의 수성 내부에 캡슐화되거나, 리포솜의 지질 이중층 내에 점재되거나, 리포솜 및 올리고뉴클레오티드 둘 다와 회합된 연결 분자를 통해 리포솜에 부착되거나, 리포솜 내에 포획되거나, 리포솜과 복합체화되거나, 지질을 함유하는 용액 중에 분산되거나, 지질과 혼합되거나, 지질과 조합되거나, 현탁액으로서 지질에 함유되거나, 미셀과 함께 함유 또는 복합체화되거나, 또는 달리 지질과 회합될 수 있다. 지질, 지질/DNA 또는 지질/발현 벡터 회합 조성물은 용액 중 임의의 특정한 구조로 제한되지 않는다. 예를 들어, 이들은 이중층 구조로, 미셀로서, 또는 "붕괴된" 구조로 존재할 수 있다. 이들은 또한 단순히 용액 중에서 점재되고, 가능하게는 크기 또는 형상에서 균일하지 않은 응집체를 형성할 수 있다. 지질은 자연 발생 또는 합성 지질일 수 있는 지방 물질이다. 예를 들어, 지질은 세포질에서 자연 발생하는 지방 액적 뿐만 아니라 장쇄 지방족 탄화수소 및 그의 유도체, 예컨대 지방산, 알콜, 아민, 아미노 알콜, 및 알데히드를 함유하는 화합물의 부류를 포함한다.
- [0640] 사용하기 적합한 지질은 상업적 공급원으로부터 입수될 수 있다. 예를 들어, 디미리스틸 포스파티딜콜린 ("DMPC")은 미주리주 세인트 루이스의 시그마(Sigma)로부터 입수될 수 있고; 디세틸 포스페이트 ("DCP")는 케이 앤 케이 래보러토리즈(K & K Laboratories) (뉴욕주 플레인뷰)로부터 입수될 수 있고; 콜레스테롤 ("Choi")은 칼바이오킴-베링(Calbiochem-Behring)으로부터 입수될 수 있고; 디미리스틸 포스파티딜글리세롤 ("DMPG") 및 다른 지질은 아반티 폴라 리피즈, 인크.(Avanti Polar Lipids, Inc.) (앨라배마주 버밍햄)로부터 입수될 수 있다. 클로로포름 또는 클로로포름/메탄을 내의 지질의 원액은 약 -20℃에서 저장될 수 있다. 클로로포름은 메탄올보다 더 용이하게 증발되기 때문에, 유일한 용매로서 사용된다. "리포솜"은 둘러싸는 지질 이중층 또는 응집체의 생성에 의해 형성된 다양한 단일 및 다층 지질 비히클을 포괄하는 일반적 용어이다. 리포솜은 인지질 이중층 막 및 내부 수성 매질을 갖는 소포 구조를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 다층 리포솜은 수성 매질에 의해 분리된 다층 지질 층을 갖는다. 이들은 인지질이 과량의 수용액 중에 현탁되는 경우에 자발적으로 형성된다. 지질 성분은 폐쇄된 구조의 형성 전에 자기-재배열을 거치고 물 및 지질 이중층들 사이의 용해된 용질을 포획한다 (Ghosh et al., 1991 Glycobiology 5: 505-10). 그러나, 정상 소포 구조가 아니라 용액 중에서 상이한 구조를 갖는 조성물이 또한 포괄된다. 예를 들어, 지질은 미셀 구조를 가정하거나 또는 단지 지질 분자의 불균일 응집체로서 존재할 수 있다. 리포펙타민-핵산 복합체가 또한 고려된다.
- [0641] 외인성 핵산을 숙주 세포 내로 도입하거나 또는 달리 세포를 본 발명의 억제제에 노출시키는 데 사용된 방법과 상관없이, 숙주 세포에서 재조합 DNA 서열의 존재를 확인하기 위해, 다양한 검정이 수행될 수 있다. 이러한 검정은, 예를 들어, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 "분자 생물학적" 검정, 예컨대 서던 및 노던 블롯팅, RT-PCR 및 PCR; 예를 들어, 면역학적 수단 (ELISA 및 웨스턴 블롯)에 의해 또는 본 발명의 범주 내에 포함되는 작용제를 확인하기 위해 본원에 기재된 검정에 의해, 특정한 펩티드의 존재 또는 부재를 검출하는 것과 같은 "생화학적" 검정을 포함한다.

- [0642] 본 발명은 CAR 코딩 핵산 분자를 포함하는 벡터를 추가로 제공한다. 한 측면에서, CAR 벡터는 세포, 예를 들어, T 세포 또는 NK 세포 내로 직접 형질도입될 수 있다. 한 측면에서, 벡터는 클로닝 또는 발현 벡터, 예를 들어, 하나 이상의 플라스미드 (예를 들어, 발현 플라스미드, 클로닝 벡터, 미니서클, 미니벡터, 이중 미세 염색체), 레트로바이러스 및 렌티바이러스 벡터 구축물을 포함하나 이에 제한되지는 않는 벡터이다. 한 측면에서, 벡터는 포유동물 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)에서 CAR 구축물을 발현할 수 있다. 한 측면에서, 포유동물 T 세포는 인간 T 세포이다. 한 측면에서, 포유동물 NK 세포는 인간 NK 세포이다.
- [0643] 세포의 공급원
- [0644] 확장 및 유전자 변형 또는 다른 변형 전에, 세포, 예를 들어 T 세포 또는 자연 킬러 (NK) 세포의 공급원은 대상 체로부터 수득될 수 있다. 용어 "대상체"는 면역 반응이 도출될 수 있는 살아있는 유기체 (예를 들어, 포유동물)를 포함하는 것으로 의도된다. 대상체의 예는 인간, 인간, 원숭이, 침팬지, 개, 고양이, 마우스, 래트, 및 그의 트랜스제닉 종을 포함한다. T 세포는 말초 혈액 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터의 조직, 복수, 흉막 삼출, 비장 조직, 및 종양을 포함한 다수의 공급원으로부터 수득될 수 있다.
- [0645] 본 개시내용의 특정 측면에서, 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포는 통상의 기술자에게 공지된 임의의 다수의 기술, 예컨대 피콜(Ficoll)<sup>TM</sup> 분리를 사용하여 대상체로부터 수집된 혈액 단위로부터 수득될 수 있다. 하나의 바람직한 측면에서, 개체의 순환 혈액으로부터의 세포는 분리반출술에 의해 수득된다. 분리반출술 생성물은 전형적으로 T 세포, 단핵구, 과립구, B 세포를 포함하는 림프구, 다른 유핵 백혈구, 적혈구, 및 혈소판을 함유한다. 한 측면에서, 분리반출술에 의해 수집된 세포는 혈장 분획을 제거하고, 임의로 세포를 후속 처리 단계를 위해 적절한 완충제 또는 배지에 위치시키기 위해 세척될 수 있다. 한 실시양태에서, 세포는 포스페이트 완충 염수 (PBS)로 세척된다. 대안적 실시양태에서, 세척 용액은 칼슘이 결여되어 있고 마그네슘이 결여되어 있을 수 있거나 또는 전부는 아니지만 많은 2가 양이온이 결여되어 있을 수 있다.
- [0646] 칼슘의 부재 하에 초기 활성화 단계는 확대된 활성화를 일으킬 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백한 바와 같이, 세척 단계는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해, 예컨대 반-자동화 "관통형" 원심분리 (예를 들어, 코브 2991 셀 프로세서(Cobe 2991 cell processor), 백스터 시토크메이트 (Baxter CytoMate), 또는 해모네틱스 셀 세이버 5(Haemonetics Cell Saver 5))를 제조업체의 지침에 따라 사용하여 달성될 수 있다. 세척 후에, 세포는 다양한 생체적합성 완충제, 예컨대, 예를 들어, Ca-무함유, Mg-무함유 PBS, 플라스마라이트(PlasmaLyte) A, 또는 완충제 존재 또는 부재 하의 다른 염수 용액 중에 재현탁될 수 있다. 대안적으로, 분리반출술 샘플의 바람직하지 않은 성분은 제거되고 세포는 배양 배지 내에 직접 재현탁될 수 있다.
- [0647] 본 출원의 방법은 5% 이하, 예를 들어 2%의 인간 AB 혈청을 포함하는 배양 배지 조건을 이용할 수 있고, 공지된 배양 배지 조건 및 조성, 예를 들어 문헌 [Smith et al., "Ex vivo expansion of human T cells for adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement" *Clinical & Translational Immunology* (2015) 4, e31; doi:10.1038/cti.2014.31]에 기재된 것들을 사용할 수 있는 것으로 인식된다.
- [0648] 한 측면에서, T 세포는 적혈구를 용해시키고, 예를 들어, 퍼콜(PERCOLL)<sup>TM</sup> 구배를 통한 원심분리에 의해 또는 역류 원심 분리에 의해 단핵구를 고갈시킴으로써 말초 혈액 림프구로부터 분리된다.
- [0649] 본원에 기재된 방법은, 예를 들어, 본원에 기재된, 예를 들어, 음성 선택 기술을 사용하여, 예를 들어, T 조절 세포-고갈 집단, CD25+ 고갈 세포인 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포의 특정한 하위집단의 선택을 포함할 수 있다. 바람직하게는, T 조절 고갈 세포의 집단은 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 미만의 CD25+ 세포를 함유한다.
- [0650] 한 실시양태에서, T 조절 세포, 예를 들어, CD25+ T 세포는 항-CD25 항체, 또는 그의 단편, 또는 CD25-결합 리간드, IL-2를 사용하여 집단으로부터 제거된다. 한 실시양태에서, 항-CD25 항체 또는 그의 단편, 또는 CD25-결합 리간드는 기질, 예를 들어, 비드에 접합되거나, 또는 달리 기질, 예를 들어, 비드 상에 코팅된다. 한 실시양태에서, 항-CD25 항체, 또는 그의 단편은 본원에 기재된 바와 같은 기질에 접합된다.
- [0651] 한 실시양태에서, T 조절 세포, 예를 들어, CD25+ T 세포는 밀테니(Miltenyi)<sup>TM</sup>로부터의 CD25 고갈 시약을 사용하여 집단으로부터 제거된다. 한 실시양태에서, 세포 대 CD25 고갈 시약의 비는 1e7개 세포 대 20 uL, 또는 1e7개 세포 대 15 uL, 또는 1e7개 세포 대 10 uL, 또는 1e7개 세포 대 5 uL, 또는 1e7개 세포 대 2.5 uL, 또는 1e7개 세포 대 1.25 uL이다. 한 실시양태에서, 예를 들어 T 조절 세포, 예를 들어, CD25+ 고갈을 위해, 5억개 초과인 세포/ml가 사용된다. 추가 측면에서, 6억, 7억, 8억, 또는 9억개 세포/ml의 세포 농도가 사용된다.

- [0652] 한 실시양태에서, 고갈될 면역 이펙터 세포의 집단은 약  $6 \times 10^9$ 개의 CD25+ T 세포를 포함한다. 다른 측면에서, 고갈될 면역 이펙터 세포의 집단은 약  $1 \times 10^9$ 개 내지  $1 \times 10^{10}$ 개의 CD25+ T 세포, 및 그 사이의 임의의 정수 값을 포함한다. 한 실시양태에서, T 조절 고갈 세포의 생성된 집단은  $2 \times 10^9$ 개의 T 조절 세포, 예를 들어, CD25+ 세포, 또는 그 미만 (예를 들어,  $1 \times 10^9$ 개,  $5 \times 10^8$ 개,  $1 \times 10^8$ 개,  $5 \times 10^7$ 개,  $1 \times 10^7$ 개, 또는 그 미만의 CD25+ 세포)을 갖는다.
- [0653] 한 실시양태에서, T 조절 세포, 예를 들어, CD25+ 세포는 고갈 튜빙 세트, 예컨대, 예를 들어, 튜빙 162-01을 갖는 클리니맥(CliniMAC) 시스템을 사용하여 집단으로부터 제거된다. 한 실시양태에서, 클리니맥 시스템은 고갈 설정 예컨대, 예를 들어, DEPLETION2.1로 가동된다.
- [0654] 특정한 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 분리반출술 전 또는 CAR-발현 세포 생성물의 제조 동안 대상체에서 면역 세포의 음성 조절자의 수준을 감소시키는 것 (예를 들어, 원치않는 면역 세포, 예를 들어, T<sub>REG</sub> 세포의 수를 감소시키는 것)은 대상체의 재발 위험을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, T<sub>REG</sub> 세포를 고갈시키는 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있다. T<sub>REG</sub> 세포를 감소시키는 방법은 시클로포스파미드, 항-GITR 항체 (본원에 기재된 항-GITR 항체), CD25-고갈, 및 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0655] 일부 실시양태에서, 제조 방법은 CAR-발현 세포의 제조 전에 T<sub>REG</sub> 세포의 수를 감소시키는 것 (예를 들어, 고갈시키는 것)을 포함한다. 예를 들어, 제조 방법은, 예를 들어 CAR-발현 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포) 생성물의 제조 전에 T<sub>REG</sub> 세포를 고갈시키기 위해 샘플, 예를 들어, 분리반출술 샘플을 항-GITR 항체 및/또는 항-CD25 항체 (또는 그의 단편, 또는 CD25-결합 리간드)와 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0656] 한 실시양태에서, 대상체는 CAR-발현 세포 생성물 제조를 위한 세포의 수집 전에 T<sub>REG</sub> 세포를 감소시키는 하나 이상의 요법으로 사전-치료됨으로써, CAR-발현 세포 치료에 대한 대상체의 재발 위험을 감소시킨다. 한 실시양태에서, T<sub>REG</sub> 세포를 감소시키는 방법은 대상체에게의 시클로포스파미드, 항-GITR 항체 중 하나 이상의 투여, CD25-고갈, 또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 시클로포스파미드, 항-GITR 항체 중 하나 이상의 투여, CD25-고갈, 또는 그의 조합은 CAR-발현 세포 생성물의 주입 전, 그 동안 또는 그 후에 발생할 수 있다.
- [0657] 한 실시양태에서, 대상체는 CAR-발현 세포 생성물 제조를 위한 세포의 수집 전에 시클로포스파미드로 사전-치료됨으로써, CAR-발현 세포 치료에 대한 대상체의 재발 위험을 감소시킨다. 한 실시양태에서, 대상체는 CAR-발현 세포 생성물 제조를 위한 세포의 수집 전에 항-GITR 항체로 사전-치료됨으로써, CAR-발현 세포 치료에 대한 대상체의 재발 위험을 감소시킨다.
- [0658] 한 실시양태에서, 제거될 세포의 집단은 조절 T 세포도 또는 종양 세포도 아니지만, CART 세포의 확장 및/또는 기능에 달리 부정적인 영향을 미치는 세포, 예를 들어 CD14, CD11b, CD33, CD15, 또는 잠재적으로 면역 억제 세포에 의해 발현되는 다른 마커를 발현하는 세포이다. 한 실시양태에서, 이러한 세포는 조절 T 세포 및/또는 종양 세포와 공동으로, 또는 상기 고갈 후에, 또는 또 다른 순서로 제거되는 것이 고려된다.
- [0659] 본원에 기재된 방법은 1개 초과와 선택 단계, 예를 들어, 1개 초과와 고갈 단계를 포함할 수 있다. 음성 선택에 의한 T 세포 집단의 풍부화는, 예를 들어, 음성 선택된 세포에 고유한 표면 마커로 지시되는 항체의 조합을 사용하여 달성될 수 있다. 하나의 방법은 음성 선택된 세포 상에 존재하는 세포 표면 마커에 대해 지시된 모노클로날 항체의 콕테일을 사용하는 음성 자기 면역부착 또는 유동 세포측정법을 통한 세포 분류 및/또는 선택이다. 예를 들어, 음성 선택에 의해 CD4+ 세포를 풍부화 하기 위해, 모노클로날 항체 콕테일은 CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR, 및 CD8에 대한 항체를 포함할 수 있다.
- [0660] 본원에 기재된 방법은 종양 항원, 예를 들어, CD25를 포함하지 않는 종양 항원, 예를 들어, CD19, CD30, CD38, CD123, CD20, CD14 또는 CD11b를 발현하는 집단으로부터 세포를 제거함으로써 CAR, 예를 들어, 본원에 기재된 CAR의 발현에 적합한 T 조절 고갈, 예를 들어, CD25+ 고갈, 및 종양 항원 고갈 세포의 집단을 제공하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 종양 항원 발현 세포는 T 조절, 예를 들어, CD25+ 세포와 동시에 제거된다. 예를 들어, 항-CD25 항체, 또는 그의 단편, 및 항종양 항원 항체, 또는 그의 단편은 세포를 제거하는 데 사용될 수 있는 동일한 기질, 예를 들어, 비드에 부착될 수 있거나, 또는 항-CD25 항체, 또는 그의 단편, 또는 항종양 항원 항체, 또는 그의 단편은 세포를 제거하는 데 사용될 수 있는 혼합물인 개별 비드에 부착될 수

있다. 다른 실시양태에서, T 조절 세포, 예를 들어, CD25+ 세포의 제거, 및 종양 항원 발현 세포의 제거는 순차적이고, 예를 들어, 어느 하나의 순서로 발생할 수 있다.

[0661] 체크 포인트 억제제, 예를 들어, 본원에 기재된 체크 포인트 억제제를 발현하는 집단으로부터 세포, 예를 들어, PD1+ 세포, LAG3+ 세포, 및 TIM3+ 세포 중 하나 이상을 제거함으로써, T 조절 고갈, 예를 들어, CD25+ 고갈 세포, 및 체크 포인트 억제제 고갈 세포, 예를 들어, PD1+, LAG3+ 및/또는 TIM3+ 고갈 세포의 집단을 제공하는 것을 포함하는 방법이 또한 제공된다. 예시적인 체크 포인트 억제제는 B7-H1, B7-1, CD160, P1H, 2B4, PD1, TIM3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, TIGIT, CTLA-4, BTLA 및 LAIR1을 포함한다. 한 실시양태에서, 체크 포인트 억제제 발현 세포는 T 조절, 예를 들어, CD25+ 세포와 동시에 제거된다. 예를 들어, 항-CD25 항체, 또는 그의 단편, 및 항-체크 포인트 억제제 항체, 또는 그의 단편은 세포를 제거하는 데 사용될 수 있는 동일한 비드에 부착될 수 있거나, 또는 항-CD25 항체, 또는 그의 단편, 및 항-체크 포인트 억제제 항체, 또는 그의 단편은 세포를 제거하는 데 사용될 수 있는 혼합물인 개별 비드에 부착될 수 있다. 다른 실시양태에서, T 조절 세포, 예를 들어, CD25+ 세포의 제거 및 체크 포인트 억제제 발현 세포의 제거는 순차적이고, 예를 들어, 어느 하나의 순서로 발생할 수 있다.

[0662] 본원에 기재된 방법은 양성 선택 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, T 세포는 항-CD3/항-CD28 (예를 들어, 3x28)-접합된 비드, 예컨대 디나비즈(DYNABEADS)® M-450 CD3/CD28 T와 함께 목적하는 T 세포의 양성 선택을 위한 충분한 기간 동안 인큐베이션함으로써 분리될 수 있다. 한 실시양태에서, 기간은 약 30분이다. 추가 실시양태에서, 기간은 30분 내지 36시간 또는 그 초과 및 그 사이의 모든 정수 값의 범위이다. 추가 실시양태에서, 기간은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6시간이다. 또 다른 실시양태에서, 기간은 10 내지 24시간, 예를 들어 24시간이다. 다른 세포 유형과 비교하여 T 세포가 거의 없는 임의의 상황에서, 예컨대 종양 조직으로부터 또는 면역손상 개체로부터 종양 침윤 림프구 (TIL)를 분리하는 데 있어서, T 세포를 분리하기 위해 보다 긴 인큐베이션 시간이 사용될 수 있다. 추가로, 보다 긴 인큐베이션 시간의 사용은 CD8+ T 세포의 포획 효율을 증가시킬 수 있다. 따라서, 단순히 시간을 단축하거나 또는 연장함으로써 T 세포가 CD3/CD28 비드에 결합하게 하고/거나, 비드 대 T 세포의 비를 증가시키거나 또는 감소시킴으로써 (본원에 추가로 기재되는 바와 같음), 배양 개시 시 또는 과정 동안의 다른 시점에 T 세포의 하위집단이 우선적으로 선택될 수 있다. 추가적으로, 비드 또는 다른 표면 상의 항-CD3 및/또는 항-CD28 항체의 비를 증가시키거나 또는 감소시킴으로써 배양 개시 시 또는 다른 목적하는 시점에 T 세포의 하위집단이 우선적으로 선택될 수 있다.

[0663] 한 실시양태에서, IFN- $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , IL-17A, IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, IL-10, IL-13, 그랜자임 B, 및 퍼포린, 또는 다른 적절한 분자, 예를 들어, 다른 시토카인 중 하나 이상을 발현하는 T 세포 집단이 선택될 수 있다. 세포 발현에 대해 스크리닝하는 방법은, 예를 들어, PCT 공개 번호 WO 2013/126712에 기재된 방법에 의해 결정할 수 있다.

[0664] 양성 또는 음성 선택에 의한 세포의 목적하는 집단의 분리를 위해, 세포의 농도 및 표면 (예를 들어, 입자, 예컨대 비드)은 달라질 수 있다. 특정 측면에서, 세포 및 비드의 최대 접촉을 보장하기 위해 비드 및 세포가 함께 혼합되는 부피를 유의하게 감소시키는 (예를 들어, 세포의 농도를 증가시키는) 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 한 측면에서, 100억개 세포/ml, 90억개/ml, 80억개/ml, 70억개/ml, 60억개/ml, 또는 50억개/ml의 농도가 사용된다. 한 측면에서, 10억개 세포/ml의 농도가 사용된다. 추가의 한 측면에서 7천5백만, 8천만, 8천5백만, 9천만, 9천5백만, 또는 1억개 세포/ml의 세포 농도가 사용된다. 추가의 측면에서, 1억2천5백만 또는 1억5천만개 세포/ml의 농도가 사용될 수 있다.

[0665] 높은 농도를 사용하는 것은 증가된 세포 수율, 세포 활성화, 및 세포 확장을 일으킬 수 있다. 추가로, 높은 세포 농도의 사용은 관심 표적 항원을 약하게 발현할 수 있는 세포, 예컨대 CD28-음성 T 세포의, 또는 많은 종양 세포가 존재하는 샘플 (예를 들어, 백혈병성 혈액, 종양 조직 등)로부터의 보다 효율적인 포획을 가능하게 한다. 이러한 세포의 집단은 치료 가치를 가질 수 있고, 수득하는 것이 바람직할 것이다. 예를 들어, 높은 농도의 세포를 사용하는 것은 정상적으로는 보다 약한 CD28 발현을 갖는 CD8+ T 세포의 보다 효율적인 선택을 가능하게 한다.

[0666] 관련 측면에서, 보다 낮은 농도의 세포를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. T 세포 및 표면 (예를 들어, 입자 예컨대 비드)의 혼합물을 유의하게 희석시킴으로써, 입자와 세포 사이에 상호작용이 최소화된다. 이는 입자에 결합되는 다량의 목적하는 항원을 발현하는 세포를 선택한다. 예를 들어, CD4+ T 세포는 보다 높은 수준의 CD28을 발현하고 희석 농도에서 CD8+ T 세포보다 더 효율적으로 포획된다. 한 측면에서, 사용된 세포의 농도는  $5 \times 10^6$  개/ml이다. 다른 측면에서, 사용된 농도는 약  $1 \times 10^5$  개/ml 내지  $1 \times 10^6$  개/ml, 및 그 사이의 임의의 정



수 값일 수 있다.

- [0667] 다른 측면에서, 세포는 2-10℃ 또는 실온에서 상이한 속도로 상이한 시간 길이 동안 회전장치 상에서 인큐베이션될 수 있다.
- [0668] 자극을 위한 T 세포는 또한 세척 단계 후에 동결될 수 있다. 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 동결 및 후속 해동 단계는 세포 집단에서 과립구 및 어느 정도까지의 단핵구를 제거함으로써 보다 균일한 생성물을 제공한다. 혈장 및 혈소판을 제거하는 세척 단계 후에, 세포는 동결 용액 중에 현탁될 수 있다. 많은 동결 용액 및 파라미터가 관련 기술분야에 공지되어 있고 이러한 문맥에서 유용할 것인 한편, 한 방법은 20% DMSO 및 8% 인간 혈청 알부민을 함유하는 PBS, 또는 10% 텍스트란 40 및 5% 텍스트로스, 20% 인간 혈청 알부민 및 7.5% DMSO, 또는 31.25% 플라스마라이트-A, 31.25% 텍스트로스 5%, 0.45% NaCl, 10% 텍스트란 40 및 5% 텍스트로스, 20% 인간 혈청 알부민, 및 7.5% DMSO 또는 예를 들어, 헤스판(Hespan) 및 플라스마라이트 A를 함유하는 다른 적합한 세포 동결 매질을 함유하는 배양 배지를 사용하는 것을 수반하고, 세포는 이어서 1분당 1℃의 속도로 -80℃로 동결되고 액체 질소 저장 탱크의 증기 상에 저장된다. 다른 제어 동결 방법 뿐만 아니라 -20℃에서의 또는 액체 질소 내의 즉각적인 비체어 동결이 사용될 수 있다.
- [0669] 특정 측면에서, 동결보존된 세포는 본원에 기재된 바와 같이 해동 및 세척되고 1시간 동안 실온에서 휴지되게 한 후 본 발명의 방법을 사용하여 활성화된다.
- [0670] 본 발명과 관련하여 본원에 기재된 바와 같은 확장된 세포가 필요할 수 있는 경우 이전의 기간에 대상체로부터 혈액 샘플 또는 분리반출술 생성물을 수집하는 것이 또한 고려된다. 이에 따라, 확장된 세포의 공급원은 필요한 임의의 시점에 수집될 수 있고, 목적하는 세포, 예컨대 T 세포는 단리되고 면역 이펙터 세포 요법으로부터 이익을 얻을 임의의 다수의 질환 또는 상태, 예컨대 본원에 기재된 것들에 대한 면역 이펙터 세포 요법에 추후 사용하기 위해 동결될 수 있다. 한 측면에서 혈액 샘플 또는 분리반출술은 일반적으로 건강한 대상체로부터 채취된다. 특정 측면에서, 혈액 샘플 또는 분리반출술은 질환이 발생할 위험이 있지만 아직 질환이 발생하지 않은 일반적으로 건강한 대상체로부터 채취되고, 관심 세포는 단리되고 추후 사용을 위해 동결된다. 특정 측면에서, T 세포는 확장, 동결되고, 추후에 사용될 수 있다. 특정 측면에서, 샘플은 본원에 기재된 바와 같은 특정한 질환의 진단 직후에 그러나 임의의 치료 전에 환자로부터 수집된다. 추가 측면에서, 세포는 작용제 예컨대 나탈리주맙, 에팔리주맙, 항바이러스제, 화학요법, 방사선, 면역억제제, 예컨대 시클로스포린, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트, 및 FK506, 항체, 또는 다른 면역절제제 예컨대 캄파트(CAMPATH), 항-CD3 항체, 시톡산, 플루다라빈, 시클로스포린, FK506, 라파마이신, 미코페놀산, 스테로이드, FR901228, 및 조사를 사용한 치료를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 다수의 관련 치료 양식 전에 대상체로부터의 혈액 샘플 또는 분리반출술로부터 단리된다.
- [0671] 본 발명의 추가 측면에서, T 세포는 기능적 T 세포를 사용한 대상체의 치료 후에 환자로부터 직접 수득된다. 이와 관련하여, 특정 암 치료, 특히 면역계를 손상시키는 약물을 사용한 치료 후, 환자가 치료로부터 정상적으로 회복되는 기간 동안 치료 직후에, 수득된 T 세포의 품질은 생체외에서 확장되는 그의 능력이 최적화되거나 또는 개선될 수 있는 것으로 관찰되었다. 마찬가지로, 본원에 기재된 방법을 사용한 생체외 조작 후에, 이들 세포는 증진된 생착 및 생체내 확장에 바람직한 상태로 존재할 수 있다. 따라서, 이러한 회복기 동안 T 세포, 수지상 세포, 또는 조혈 계통의 다른 세포를 포함하는 혈액 세포를 수집하는 것이 본 발명의 문맥 내에서 고려된다. 추가로, 특정 측면에서, 특히 요법 후의 규정된 시간 윈도우 동안 특정한 세포 유형의 재증식, 재순환, 재생, 및/또는 확장이 유리한 조건을 대상체에서 생성하기 위해 가동화(예를 들어, GM-CSF로의 가동화) 및 조건화 요법이 사용될 수 있다. 예시적인 세포 유형은 T 세포, B 세포, 수지상 세포, 및 면역계의 다른 세포를 포함한다.
- [0672] 한 실시양태에서, CAR 분자, 예를 들어, 본원에 기재된 CAR 분자를 발현하는 면역 이펙터 세포는 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제를 받은 대상체로부터 수득된다. 한 실시양태에서, CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포의 집단은 대상체 내의 또는 대상체로부터 수거된 PD1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포의 수준, 또는 PD1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포/PD1 양성 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포의 비가 적어도 일시적으로 증가되도록 충분한 시간 후에, 또는 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제의 충분한 투여 후에 수거된다.
- [0673] 다른 실시양태에서, CAR을 발현하도록 조작되었거나 또는 조작된 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포의 집단은 PD1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포의 수를 증가시키거나 또는 PD1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포/PD1 양성 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포의 비를 증가시키는 mTOR 억제제의 양과의 접촉에

의해 생체외에서 처리될 수 있다.

- [0674] 한 실시양태에서, T 세포 집단은 디아글리세롤 키나제 (DGK)-결핍이다. DGK-결핍 세포는 DGK RNA 또는 단백질을 발현하지 않거나, 또는 감소 또는 억제된 DGK 활성을 갖는 세포를 포함한다. DGK-결핍 세포는 유전적 접근법, 예를 들어, RNA-간섭제, 예를 들어, siRNA, shRNA, miRNA를 투여하여, DGK 발현을 감소 또는 방지하는 것에 의해 생성될 수 있다. 대안적으로, DGK-결핍 세포는 본원에 기재된 DGK 억제제로의 처리에 의해 생성될 수 있다.
- [0675] 한 실시양태에서, T 세포 집단은 이카로스-결핍이다. 이카로스-결핍 세포는 이카로스 RNA 또는 단백질을 발현하지 않거나, 또는 감소 또는 억제된 이카로스 활성을 갖는 세포를 포함하며, 이카로스-결핍 세포는 유전적 접근법, 예를 들어, RNA-간섭제, 예를 들어, siRNA, shRNA, miRNA를 투여하여, 이카로스 발현을 감소 또는 방지하는 것에 의해 생성될 수 있다. 대안적으로, 이카로스-결핍 세포는 이카로스 억제제, 예를 들어, 레날리도미드로의 처리에 의해 생성될 수 있다.
- [0676] 실시양태에서, T 세포 집단은 DGK-결핍 및 이카로스-결핍이며, 예를 들어, DGK 및 이카로스를 발현하지 않거나, 또는 감소 또는 억제된 DGK 및 이카로스 활성을 갖는다. 이러한 DGK 및 이카로스-결핍 세포는 본원에 기재된 임의의 방법에 의해 생성될 수 있다.
- [0677] 한 실시양태에서, NK 세포는 대상체로부터 수득된다. 또 다른 실시양태에서, NK 세포는 NK 세포주, 예를 들어, NK-92 세포주 (콘퀘스트(Conkwest))이다.
- [0678] 동종 CAR
- [0679] 본원에 기재된 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 동종 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포 또는 NK 세포일 수 있다. 예를 들어, 세포는 동종 T 세포, 예를 들어, 기능적 T 세포 수용체 (TCR) 및/또는 인간 백혈구 항원 (HLA), 예를 들어, HLA 부류 I 및/또는 HLA 부류 II의 발현이 결여된 동종 T 세포일 수 있다.
- [0680] 기능적 TCR이 결여된 T 세포는, 예를 들어, 그의 표면 상에 임의의 기능적 TCR을 발현하지 않도록 조작되거나, 기능적 TCR을 포함하는 하나 이상의 서브유닛을 발현하지 않도록 조작되거나 또는 그의 표면 상에 매우 적은 기능적 TCR을 생산하도록 조작될 수 있다. 대안적으로, T 세포는, 예를 들어, TCR의 서브유닛 중 하나 이상의 돌연변이된 또는 말단절단된 형태의 발현에 의해 실질적으로 손상된 TCR을 발현할 수 있다. 용어 "실질적으로 손상된 TCR"은 이러한 TCR이 숙주에서 유해한 면역 반응을 도출하지 않을 것임을 의미한다.
- [0681] 본원에 기재된 T 세포는, 예를 들어, 그의 표면 상에 기능적 HLA를 발현하지 않도록 조작될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 T 세포는 세포 표면 발현 HLA, 예를 들어, HLA 부류 I 및/또는 HLA 부류 II가 하향조절되도록 조작될 수 있다.
- [0682] 일부 실시양태에서, T 세포는 기능적 TCR 및 기능적 HLA, 예를 들어, HLA 부류 I 및/또는 HLA 부류 II가 결여되어 있을 수 있다.
- [0683] 기능적 TCR 및/또는 HLA의 발현이 결여된 변형된 T 세포는 TCR 또는 HLA의 하나 이상의 서브유닛의 녹아웃 또는 녹다운을 포함한 임의의 적합한 수단에 의해 수득될 수 있다. 예를 들어, T 세포는 siRNA, shRNA, 클러스터링된 규칙적 간격의 짧은 회문식 반복부 (CRISPR) 전사-활성화제 유사 이펙터 뉴클레아제 (TALEN), 또는 아연 핑거 엔도뉴클레아제 (ZFN)를 사용한 TCR 및/또는 HLA의 녹다운을 포함할 수 있다.
- [0684] 일부 실시양태에서, 동종 세포는 예를 들어 본원에 기재된 임의의 방법에 의해 억제 분자를 발현하지 않거나 또는 낮은 수준으로 발현하는 세포일 수 있다. 예를 들어, 세포는 예를 들어, 면역 이펙터 반응을 일으키는 CAR-발현 세포의 능력을 감소시킬 수 있는 억제 분자를 발현하지 않거나 또는 낮은 수준으로 발현하는 세포일 수 있다. 억제 분자의 예는 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGF 베타를 포함한다. 예를 들어, DNA, RNA 또는 단백질 수준에서의 억제에 의한 억제 분자의 억제는 CAR-발현 세포 성능을 최적화할 수 있다. 실시양태에서, 억제 핵산, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어, 억제 핵산, 예를 들어, dsRNA, 예를 들어, siRNA 또는 shRNA, 클러스터링된 규칙적 간격의 짧은 회문식 반복부 (CRISPR), 전사-활성화제 유사 이펙터 뉴클레아제 (TALEN), 또는 아연 핑거 엔도뉴클레아제 (ZFN)가 사용될 수 있다.
- [0685] TCR 또는 HLA를 억제하는 siRNA 및 shRNA
- [0686] 일부 실시양태에서, TCR 발현 및/또는 HLA 발현은 T 세포에서 TCR 및/또는 HLA를 코딩하는 핵산을 표적화하는



siRNA 또는 shRNA를 사용하여 억제될 수 있다.

- [0687] T 세포에서 siRNA 및 shRNA의 발현은 임의의 통상적인 발현 시스템, 예를 들어, 렌티바이러스 발현 시스템을 사용하여 달성될 수 있다.
- [0688] TCR의 성분의 발현을 하향조절하는 예시적인 shRNA는, 예를 들어, 미국 공개 번호 2012/0321667에 기재되어 있다. HLA 부류 I 및/또는 HLA 부류 II 유전자의 발현을 하향조절하는 예시적인 siRNA 및 shRNA는, 예를 들어, 미국 공개 번호 US 2007/0036773에 기재되어 있다.
- [0689] TCR 또는 HLA를 억제하기 위한 CRISPR
- [0690] 본원에 사용된 "CRISPR" 또는 "TCR 및/또는 HLA에 대한 CRISPR" 또는 "TCR 및/또는 HLA를 억제하기 위한 CRISPR"은 클러스터링된 규칙적 간격의 짧은 회문식 반복부의 세트, 또는 이러한 반복부의 세트를 포함하는 시스템을 지칭한다. 본원에 사용된 "Cas"는 CRISPR-연관 단백질을 지칭한다. "CRISPR/Cas" 시스템은 TCR 및/또는 HLA 유전자를 침묵 또는 돌연변이시키기 위해 사용될 수 있는, CRISPR 및 Cas로부터 유래된 시스템을 지칭한다.
- [0691] 자연 발생 CRISPR/Cas 시스템은 서열분석된 유박테리움 계통의 대략 40% 및 서열분석된 고세균의 90%에서 발견된다. 문헌 [Grissa et al. (2007) BMC Bioinformatics 8: 172]. 이러한 시스템은 외래 유전 요소 예컨대 플라스미드 및 파지에 저항성을 부여하는 원핵 면역계의 유형이고, 후천성 면역의 형태를 제공한다. 문헌 [Barrangou et al. (2007) Science 315: 1709-1712; Marragani et al. (2008) Science 322: 1843-1845].
- [0692] CRISPR/Cas 시스템은 진핵생물 예컨대 마우스 또는 영장류에서의 유전자 편집 (특정 유전자를 침묵, 증진 또는 변화시키는 것)에 사용하기 위해 변형되었다. 문헌 [Wiedenheft et al. (2012) Nature 482: 331-8]. 이는 특히적으로 설계된 CRISPR 및 1개 이상의 적절한 Cas를 함유하는 플라스미드를 진핵 세포 내로 도입함으로써 달성된다.
- [0693] 때때로 CRISPR 유전자좌로 불리는 CRISPR 서열은 교대 반복부 및 스페이서를 포함한다. 자연 발생 CRISPR에서, 스페이서는 통상적으로 박테리아에 외래인 서열 예컨대 플라스미드 또는 파지 서열을 포함하고; TCR 및/또는 HLA CRISPR/Cas 시스템에서, 스페이서는 TCR 또는 HLA 유전자 서열로부터 유래된다.
- [0694] CRISPR 유전자좌로부터의 RNA는 구성적으로 발현되고 Cas 단백질에 의해 소형 RNA로 프로세싱된다. 이들은 반복부 서열에 의해 플랭킹된 스페이서를 포함한다. RNA는 RNA 또는 DNA 수준에서 외인성 유전 요소를 침묵시키기 위해 다른 Cas 단백질을 안내한다. 문헌 [Horvath et al. (2010) Science 327: 167-170; Makarova et al. (2006) Biology Direct 1: 7]. 스페이서는 따라서 siRNA와 유사하게 RNA 분자에 대한 주형으로서 역할을 한다. 문헌 [Pennisi (2013) Science 341: 833-836].
- [0695] 이들은 많은 상이한 유형의 박테리아에서 자연 발생하기 때문에, CRISPR의 정확한 배열 및 Cas 유전자의 구조, 기능 및 수 및 그의 생성물은 종별로 다소 상이하다. 문헌 [Haft et al. (2005) PLoS Comput. Biol. 1: e60; Kunin et al. (2007) Genome Biol. 8: R61; Mojica et al. (2005) J. Mol. Evol. 60: 174-182; Bolotin et al. (2005) Microbiol. 151: 2551-2561; Pourcel et al. (2005) Microbiol. 151: 653-663; 및 Stern et al. (2010) Trends. Genet. 28: 335-340]. 예를 들어, Cse (Cas 하위유형, 이. 콜라이) 단백질 (예를 들어, Cas A)은 CRISPR RNA 전사체를 기능적 복합체인 캐스케이드를 보유하는 스페이서-반복부 단위로 프로세싱하는 캐스케이드를 형성한다. 문헌 [Brouns et al. (2008) Science 321: 960-964]. 다른 원핵생물에서, Cas6은 CRISPR 전사체를 프로세싱한다. 이. 콜라이에서의 CRISPR-기반 파지 불활성화는 캐스케이드 및 Cas3을 필요로 하지만, Cas1 또는 Cas2는 필요로 하지 않는다. 피로코쿠스 푸리오수스(Pyrococcus furiosus) 및 다른 원핵생물에서 Cmr (Cas RAMP 모듈) 단백질은 상보적 표적 RNA를 인식하고 절단하는 소형 CRISPR RNA와 기능적 복합체를 형성한다. 보다 단순한 CRISPR 시스템은 이중 나선의 각각의 나선에 대해 1개씩, 2개의 활성 절단 부위를 갖는 뉴클레아제인 단백질 Cas9에 의존한다. Cas9 및 변형된 CRISPR 유전자좌 RNA의 조합이 유전자 편집을 위해 시스템에서 사용될 수 있다. 문헌 [Pennisi (2013) Science 341: 833-836].
- [0696] CRISPR/Cas 시스템은 따라서 TCR 및/또는 HLA 유전자의 편집 (염기쌍의 부가 또는 결실), 또는 TCR 및/또는 HLA의 발현을 감소시키는 조기 정지의 도입을 위해 사용될 수 있다. CRISPR/Cas 시스템은 대안적으로 RNA 간섭처럼 사용될 수 있으며, 이는 TCR 및/또는 HLA 유전자를 가역적인 방식으로 턴 오프한다. 포유동물 세포에서, 예를 들어, RNA는 Cas 단백질을 TCR 및/또는 HLA 프로모터로 안내할 수 있으며, 이는 RNA 폴리머라제를 입체적으로 차단한다.

- [0697] 관련 기술분야에 공지된, 예를 들어, 미국 공개 번호 20140068797, 및 문헌 [Cong (2013) *Science* 339: 819-823]에 기재된 기술을 사용하여, TCR 및/또는 HLA를 억제하는 인공 CRISPR/Cas 시스템이 생성될 수 있다. TCR 및/또는 HLA를 억제하는 관련 기술분야에 공지된, 예를 들어, 문헌 [Tsai (2014) *Nature Biotechnol.*, 32:6569-576], 미국 특허 번호 8,871,445; 8,865,406; 8,795,965; 8,771,945; 및 8,697,359에 기재된 다른 인공 CRISPR/Cas 시스템이 또한 생성될 수 있다.
- [0698] TCR 및/또는 HLA를 억제하기 위한 TALEN
- [0699] "TALEN" 또는 "HLA 및/또는 TCR에 대한 TALEN" 또는 "HLA 및/또는 TCR을 억제하기 위한 TALEN"은 HLA 및/또는 TCR 유전자를 편집하기 위해 사용될 수 있는 인공 뉴클레아제인 전사 활성화제-유사 이펙터 뉴클레아제를 지칭한다.
- [0700] TALEN은 TAL 이펙터 DNA 결합 도메인을 DNA 절단 도메인에 융합시킴으로써 인공적으로 생산된다. 전사 활성화제-유사 이펙터 (TALE)는 HLA 또는 TCR 유전자의 부분을 포함하는 임의의 목적하는 DNA 서열에 결합하도록 조작될 수 있다. 조작된 TALE를 DNA 절단 도메인과 조합함으로써, HLA 또는 TCR 서열을 포함하는 임의의 목적하는 DNA 서열에 특이적인 제한 효소가 생산될 수 있다. 이들은 이어서 세포 내로 도입될 수 있으며, 여기서 이들은 게놈 편집을 위해 사용될 수 있다. 문헌 [Boch (2011) *Nature Biotech.* 29: 135-6; 및 Boch et al. (2009) *Science* 326: 1509-12; Moscou et al. (2009) *Science* 326: 3501].
- [0701] TALE는 크산토모나스(*Xanthomonas*) 박테리아에 의해 분비되는 단백질이다. DNA 결합 도메인은 제12 및 제13 아미노산을 제외하고, 반복된, 고도로 보존된 33-34개 아미노산 서열을 함유한다. 이들 2개의 위치는 매우 가변적이며, 이는 특정한 뉴클레오티드 인식과의 강한 상관관계를 나타낸다. 이들은 따라서 목적하는 DNA 서열에 결합하도록 조작될 수 있다.
- [0702] TALEN을 생산하기 위해, TALE 단백질은 야생형 또는 돌연변이된 FokI 엔도뉴클레아제인 뉴클레아제 (N)에 융합된다. TALEN에서의 사용을 위해 FokI에 대한 여러 돌연변이가 이루어졌으며; 이들은, 예를 들어, 절단 특이성 또는 활성을 개선시킨다. 문헌 [Cermak et al. (2011) *Nucl. Acids Res.* 39: e82; Miller et al. (2011) *Nature Biotech.* 29: 143-8; Hockemeyer et al. (2011) *Nature Biotech.* 29: 731-734; Wood et al. (2011) *Science* 333: 307; Doyon et al. (2010) *Nature Methods* 8: 74-79; Szczeppek et al. (2007) *Nature Biotech.* 25: 786-793; 및 Guo et al. (2010) *J. Mol. Biol.* 200: 96].
- [0703] FokI 도메인은 이량체로서 기능하며, 이는 적절한 배향 및 간격으로 표적 게놈 내의 부위에 대해 고유한 DNA 결합 도메인을 갖는 2개의 구축물을 필요로 한다. TALE DNA 결합 도메인과 FokI 절단 도메인 사이의 아미노산 잔기의 수 및 2개의 개별 TALEN 결합 부위 사이의 염기의 수 둘 다는 높은 수준의 활성을 달성하는 데 중요한 파라미터인 것으로 보인다. 문헌 [Miller et al. (2011) *Nature Biotech.* 29: 143-8].
- [0704] HLA 또는 TCR TALEN은 이중-가닥 파괴 (DSB)를 생산하기 위해 세포 내에서 사용될 수 있다. 돌연변이는 복구 메커니즘이 비-상동 말단 연결을 통해 파괴를 부적절하게 복구하는 경우에 파괴 부위에 도입될 수 있다. 예를 들어, 부적절한 복구는 프레임 시프트 돌연변이를 도입할 수 있다. 대안적으로, 외래 DNA가 TALEN과 함께 세포 내로 도입될 수 있으며; 외래 DNA의 서열 및 염색체 서열에 따라, 이러한 과정은 HLA 또는 TCR 유전자 내의 결합을 교정하거나 또는 이러한 결합을 wt HLA 또는 TCR 유전자 내로 도입하고, 따라서 HLA 또는 TCR의 발현을 감소시키기 위해 사용될 수 있다.
- [0705] HLA 또는 TCR 내의 서열에 특이적인 TALEN은 모듈 성분을 사용하는 다양한 방식을 포함한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 구축될 수 있다. 문헌 [Zhang et al. (2011) *Nature Biotech.* 29: 149-53; Geibler et al. (2011) *PLoS ONE* 6: e19509].
- [0706] HLA 및/또는 TCR을 억제하기 위한 아연 핑거 뉴클레아제
- [0707] "ZFN" 또는 "아연 핑거 뉴클레아제" 또는 "HLA 및/또는 TCR에 대한 ZFN" 또는 "HLA 및/또는 TCR을 억제하기 위한 ZFN"은 HLA 및/또는 TCR 유전자를 편집하기 위해 사용될 수 있는 인공 뉴클레아제인 아연 핑거 뉴클레아제를 지칭한다.
- [0708] TALEN처럼, ZFN은 DNA-결합 도메인에 융합된 FokI 뉴클레아제 도메인 (또는 그의 유도체)을 포함한다. ZFN의 경우에, DNA-결합 도메인은 하나 이상의 아연 핑거를 포함한다. 문헌 [Carroll et al. (2011) *Genetics Society of America* 188: 773-782; 및 Kim et al. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 1156-1160].
- [0709] 아연 핑거는 하나 이상의 아연 이온에 의해 안정화된 작은 단백질 구조적 모티프다. 아연 핑거는, 예를 들어,

Cys2His2를 포함할 수 있고, 대략 3-bp 서열을 인식할 수 있다. 공지된 특이성의 다양한 아연 핑거는 조합되어 약 6, 9, 12, 15 또는 18-bp 서열을 인식하는 다중-핑거 폴리펩티드를 생산할 수 있다. 파지 디스플레이, 효모 1-하이브리드 시스템, 박테리아 1-하이브리드 및 2-하이브리드 시스템, 및 포유동물 세포를 포함한, 특정한 서열을 인식하는 아연 핑거 (및 그의 조합)를 생성하기 위한 다양한 선택 및 모듈 어셈블리 기술이 이용가능하다.

[0710] TALEN처럼, ZFN은 DNA를 절단하기 위해 이량체화되어야 한다. 따라서, 한 쌍의 ZFN이 비-회문식 DNA 부위를 표적화하기 위해 요구된다. 2개의 개별 ZFN은 DNA의 대향하는 가닥에 결합해야 하며 그의 뉴클레아제는 적절하게 이격된다. 문헌 [Bitinaite et al. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 10570-5].

[0711] 또한 TALEN처럼, ZFN은 부적절하게 복구되는 경우에 프레임-시프트 돌연변이를 생성할 수 있는 DNA에서의 이중-가닥 파괴를 생성할 수 있으며, 이는 세포 내 HLA 및/또는 TCR의 발현 및 양의 감소를 일으킨다. ZFN은 또한 HLA 또는 TCR 유전자를 돌연변이시키기 위해 상동 재조합과 함께 사용될 수 있다.

[0712] HLA 및/또는 TCR 내의 서열에 특이적인 ZFN은 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 구축될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Provasi (2011) *Nature Med.* 18: 807-815; Torikai (2013) *Blood* 122: 1341-1349; Cathomen et al. (2008) *Mol. Ther.* 16: 1200-7; Guo et al. (2010) *J. Mol. Biol.* 400: 96]; 미국 특허 공개 2011/0158957; 및 미국 특허 공개 2012/0060230을 참조한다.

[0713] 텔로머라제 발현

[0714] 어떠한 특정한 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 일부 실시양태에서, 치료 T 세포는 T 세포에서의 단축된 텔로미어로 인해 환자에서 단기 지속성을 가지며; 따라서, 텔로머라제 유전자로의 형질감염은 T 세포의 텔로미어를 늘리고 환자에서의 T 세포의 지속성을 개선시킬 수 있다. 문헌 [Carl June, "Adoptive T cell therapy for cancer in the clinic", *Journal of Clinical Investigation*, 117:1466-1476 (2007)]을 참조한다. 따라서, 한 실시양태에서, 면역 이펙터 세포, 예를 들어, T 세포는 텔로머라제 서브유닛, 예를 들어, 텔로머라제의 촉매 서브유닛, 예를 들어, TERT, 예를 들어, hTERT를 이소적으로 발현한다. 일부 측면에서, 본 개시내용은 세포를 텔로머라제 서브유닛, 예를 들어, 텔로머라제의 촉매 서브유닛, 예를 들어, TERT, 예를 들어, hTERT를 코딩하는 핵산과 접촉시키는 것을 포함하는, CAR-발현 세포를 생산하는 방법을 제공한다. 세포는 CAR을 코딩하는 구축물과의 접촉 전에, 그와 동시에, 또는 그 후에 핵산과 접촉될 수 있다.

[0715] 한 측면에서, 본 개시내용은 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)의 집단을 제조하는 방법을 특색으로 한다. 한 실시양태에서, 방법은 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)의 집단을 제공하는 단계, 면역 이펙터 세포의 집단을 CAR을 코딩하는 핵산과 접촉시키는 단계; 및 면역 이펙터 세포의 집단을 텔로머라제 서브유닛, 예를 들어, hTERT를 코딩하는 핵산과, CAR 및 텔로머라제 발현을 가능하게 하는 조건 하에 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0716] 한 실시양태에서, 텔로머라제 서브유닛을 코딩하는 핵산은 DNA이다. 한 실시양태에서, 텔로머라제 서브유닛을 코딩하는 핵산은 텔로머라제 서브유닛의 발현을 구동시킬 수 있는 프로모터를 포함한다.

[0717] 한 실시양태에서, hTERT는 하기와 같은, 진뱅크 단백질 ID AAC51724.1의 아미노산 서열을 갖는다 (Meyerson et al., "hEST2, the Putative Human Telomerase Catalytic Subunit Gene, Is Up-Regulated in Tumor Cells and during Immortalization" *Cell Volume* 90, Issue 4, 22 August 1997, Pages 785-795):

MPRAPRCRAVRSLLRSHYREVLPLATFVRRRLGPQGWRLVQRGDPAAFRALVAQCLVCV  
 PWDARPPPAAPSFRQVSCLKELVARVLQRLCERGAKNVLAFGFALLDGARGGPPEAFTT  
 SVRSYLPNTVTDALRGSGAWGLLLRRVGDDVLVHLLARCALFVLVAPSCAYQVCGPPL  
 YQLGAATQARPPPHASGPRRRLGCERAWNHSVREAGVPLGLPAPGARRRGGSASRSLP  
 LPKRPRRGAAPEPERTPVGGQSWAHPGRTRGPSDRGFCVVSPARPAEEATSLEGALSGT  
 RHSHPSVGRQHHAGPPSTSRPPRPWDTPCPPVYAETKHFLYSSGDKEQLRPSFLLSSLRPS  
 LTGARRLVETIFLGSRPWMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLGNHAQCPYGVLLKTH  
 CPLRAAVTPAAGVCAREKPQGSVAAPEEEDTDPRRLVQLLRQHSSPWQVYGFVRACLR  
 RLVPPGLWGSRHNERFLRNTKKFISLGKHAKLSLQELTWKMSVRGCAWLRRSPGVGC  
 VPAAEHRLREEILAKFLHWLMSVYVVELLRSFFYVTETTFQKNRLFFYRKSVWSKLQSI  
 GIRQHLKRVQLRELSEAEVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRPIVNMDYVVGARTFRR  
 EKRAERLTSRVKALFSVLNYERARRPGLLGASVLGLDDIHRAWRTFVLRVRAQDPPPEL  
 YFVKVDVTGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYA VVQKAAHGHVRKAFKSHVST  
 LTDLQPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRFMCHHAVRIRGKS  
 YVQCQGIPQGSILSTLLCSLCYGDMENKLFAGIRRDGLLLRLVDDFLLVTPHLTHAKTFL  
 RTLVRGVPEYGCVVNLRKTVVNFVVEDEALGGTAFVQMPAHGLFPWCGLLLDTRTLEV  
 QSDYSSYARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRLFGVLRLKCHSLFLDLQVNSLQTVCTNI  
 YKILLQAYRFHACVLQLPFHQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSILKAKNAGMSLGAKG  
 AAGPLPSEAVQWLCHQAFLCLKLTRHRVTYVPLLGLSLRTAQTQLSRKLPGTTLTALEAAA  
 NPALPSDFKTILD (SEQ ID NO: 63)

[0718]

[0719]

한 실시양태에서, hTERT는 서열식별번호: 63의 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열을 갖는다. 한 실시양태에서, hTERT는 서열식별번호: 63의 서열을 갖는다. 한 실시양태에서, hTERT는 N-말단, C-말단, 또는 둘 다에서 (예를 들어, 5, 10, 15, 20, 또는 30개 이하의 아미노산의) 결실을 포함한다. 한 실시양태에서, hTERT는 N-말단, C-말단, 또는 둘 다에서 (예를 들어, 5, 10, 15, 20, 또는 30개 이하의 아미노산의) 트랜스제닉 아미노산 서열을 포함한다.

[0720]

한 실시양태에서, hTERT는 진뱅크 수탁 번호 AF018167의 핵산 서열에 의해 코딩된다 (Meyerson et al., "hEST2, the Putative Human Telomerase Catalytic Subunit Gene, Is Up-Regulated in Tumor Cells and during Immortalization" Cell Volume 90, Issue 4, 22 August 1997, Pages 785-795):

1 caggcagcgt ggtcctgctg cgcacgtggg aagccctggc cccggccacc cccgcgatgc  
 61 cgcgcgctcc ccgctgccga gccgtgctgc cctctgctgc cagccactac cgcgaggtgc  
 121 tgcgcgtggc cagcttctgt cgcgcctggg ggccccaggg ctggcggctg gtgcagcgcg  
 181 gggaccgggc ggtcttccgc gcgctggtgg cccagtgctt ggtgtgctgt cctgggagcg  
 241 cagggccgccc ccccgccgccc cctcctctcc gccaggtgtc ctgctgaag gagctggtgg  
 301 cccagtgctt gccaggtgtg tgcgagcgcg gcgcgaagaa cgtgctggcc ttccgcttcg  
 361 cgtgctggtg cggggccccc gggggccccc ccgaggcctt caccaccagc gtgcgcagct  
 421 acctgccccaa caggtgacc gacgcactgc gggggagcgg ggcgtggggg ctgctgttgc  
 481 gccgcgtggg cgcacgctgt ctggttcacc tgcctggcac ctgcccgtcc ttgtgtgctg  
 541 tggctccag ctgcccctac caggtgtgct ggcgcgctgt gtaccagctc ggcgtgccca  
 601 ctacggcccg gcccccgcga cagctagtgt gaccccgagg gcgtctggga tgcgaacggg  
 661 cctggaacca tagcgtcagg gaggcggggg tccccctggg cctgccagcc cggggtgcga  
 721 ggaggcgcgg gggcagtgcc agccgaagtc tgcgttgcc caagaggccc aggcgtggcg  
 781 ctgcccctga gccggagcgg acgcccgttg ggcagggggt ctgggcccac cggggcagga  
 841 cgcgtggacc gagtgcctgt ggtttctgtg ttggtgtacc tgcagacccc gccgaagaag  
 901 ccacctcttt ggagggtgct ctctctggca cgcgccactc ccacctatcc gtggggcgcc  
 961 agcaaccaagc gggcccccca tccacatgcg tccctgggac acgcttgtc  
 1021 ccccggtgta cgcgcgagacc aagcacttcc tctactctc aggcgacaag gagcagctgc  
 1081 ggcctcctt cctactcagc tctctgaggg ccagcctgac tggcgtcgg aggcctggtg  
 1141 agaccactct tctgggttcc aggccttggg tgcaggggac tccccgagg ttgccccgcc  
 1201 tgccccagcg ctactggcaa atgcggcccc tgtttctgga gctgctggg aaccacgcgc  
 1261 agtgccccta cggggtgctc ctcaagacgc actgcccgtc gcgagctgct gtcaccccag  
 1321 cagccggtgt ctgtgcccgg gagaagcccc agggctctgt ggcggccccc gagggaggag  
 1381 acacagaccc ccgtgcgctg gtgcagctgc tccgccagca cagcagcccc tggcaggtgt  
 1441 acggcttctg cggggcctgc ctgcccgggc ttggtgcccc aggcctctgg ggctccaggg  
 1501 acaacgaacg ccgcttctcc aggaacacca agaagttcat ctccctgggg aagcatgcca  
 1561 agctctcgct gcaggagctg acgtggaaga tgagcgtgcg ggcgtgcgtc ttgctgctga  
 1621 ggagccaggg ggttggctgt gttccggccg cagagcaccc ctgctgtgag gagatcctgg  
 1681 ccaagtctcc gactggctgt atgagtgtgt acgtcgtcga gctgctcagg tctttctttt  
 1741 atgtcacgga ccaactgggtt caaaagaaca ggtctctttt ctaccggaag agtgtctgga  
 1801 gcaagtgtga aagcattgga atcagacagc acttgaagag ggtgcagctg cgggagctgt  
 1861 cggaagcaga ggtcaggcag catcgggaag ccaggccccc cctgctgacg tccagactcc  
 1921 gcttcatccc caagcctgac gggctgcgac cgatttgtga catggaactc gtcgtgggag  
 1981 ccagaacggt ccgcagagaa aagaggggcg agcgtctcac ctcgagggtg aaggcactgt  
 2041 tcagcgtgct caactacgag cgggcgcggc gccccggcct cctggggccc tctgtgctgg  
 2101 gccgtgacga taccacagg gccctggcgca ccttctgctc gcgtgtgctg gccaggacc  
 2161 cgcgcgctga gctgtacttt gtcaaggtgg atgtgacggg cgcgtacgac accatcccc  
 2221 aggcagaggt cagggaggtc atgcgcagca tcatcaaac ccagaacacg tactgctgct  
 2281 gtcggtatgc gaacttccag aaggccgccc atgggcacgt ccgaaggccc ttcaggagcc  
 2341 acgtctctac ctgtacagac ctccagccgt acatgcgaca gttcgtggct cacctgcagg  
 2401 agaccagccc gctgagggat gccgtcgtca tgcagcagag ctccctccgt aatgaggcca  
 2461 gcagtggcct ctctgacgtc ttctacgct tcatgtgcca ccacgcccgt cgcctcaggg  
 2521 gcaagtctta cgtcagtgcc caggggatcc cgcagggtct catctctccc acgtgctct  
 2581 gcagcctgtg ctacggcgac atggagaaca agctgtttgc ggggattcgg cgggacgggc  
 2641 tgcctctgctg tttgtgtgat gatttcttgt ttggtgacac tcacctcacc caccgcaaaa  
 2701 ccttctctcag gacctgtgtc cgaggtgtcc ctgagtatgg ctgctgtgtg aacttgcgga  
 2761 agacagtggg gaacttccct gtagaagacg aggcctgggg tggcacggct tttgttcaga  
 2821 tgccggccca cggcctattc cctgtgtgct gccctgctgt ggataccgg accctggagg  
 2881 tgcaagcgga ctactccagc tatgcccggg cctccatcag agccagctct accctcaaac  
 2941 gcggttccaa ggtgtggagg aacatgcgtc gcaaaactct tggggtcttg cggctgaagt  
 3001 gtcacagcct gtttctggat ttgcaggtga acagcctcca gacggtgtgc accaactct  
 3061 acaagatcct cctgctgacg gctacaggt ttacgcgatg tgtgctgacg ctcccatttc  
 3121 atcagcaagt ttggaagaac cccacatttt tctgctgctg catctctgac acggcctccc  
 3181 tctgctactc catctgaaa gccaaagaac cagggatgtc gctggggccc aaggggcgccg  
 3241 ccggccctct ccctcccgag gccgtgacgt ggcgtgtgcca ccaagcattc ctgctcaagc  
 3301 tgactcgaca ccgtgtcacc tacgtgccac tccgtgggtc actcaggaca gccacagcgc  
 3361 agctgagtcg gaagctccc gggacgacgc tgaactgcct ggaggccgca gccaacccgg  
 3421 cactgccctc agacttcaag accatcctgg acccgcccac agccaggccc agccaggccc  
 3481 agagcagaca ccagcagccc tgcacgcgg ggcctctacgt cccaggaggg gagggcgccg  
 3541 ccacacccag gcccgacccg ctgggagctc gaggcctgag tgagtgtttg gccgaggcct  
 3601 gcagtgtccg ctgaaggctg agtgtccggc tgaggctga gcgagtgtcc agccaagggg  
 3661 tgagtgtcca gcacactgc cgtcttccat tccccacagg ctggcgctcg gctccacccc  
 3721 agggccaagt ttctctcacc agggaccccg ctctccactc ccacatagga atagtccatc  
 3781 cccagattcg ccattgttca cccctcgccc tgcctcctt tgccttccac cccacccatc  
 3841 caggtggaga ccctgagaag gacccctggga gctctgggaa tttggagtga ccaaaggtgt  
 3901 gccctgtaca cccgtgacga cctgtcacct ggatgggggt cctgtgggtg caaattgggg  
 3961 ggagggtgctg tgggagtaaa atactgaata tatgagtttt tcagttttga aaaaaaaaaa  
 4021 aaaaaaa (SEQ ID NO: 64)

[0721]

[0722]

한 실시양태에서, hTERT는 서열식별번호: 64의 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열을 갖는 핵산에 의해 코딩된다. 한 실시양태에서, hTERT는 서열식별번호: 64의 핵산에 의해 코딩된다.

[0723]

면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포)의 활성화 및 확장

[0724]

면역 이펙터 세포 예컨대 T 세포는 일반적으로, 예를 들어, 미국 특허 6,352,694; 6,534,055; 6,905,680; 6,692,964; 5,858,358; 6,887,466; 6,905,681; 7,144,575; 7,067,318; 7,172,869; 7,232,566; 7,175,843; 5,883,223; 6,905,874; 6,797,514; 6,867,041; 및 미국 특허 출원 공개 번호 20060121005에 기재된 방법을 사용하여 활성화되고 확장될 수 있다.

[0725]

일반적으로, 면역 이펙터 세포 예를 들어, T 조절 세포 고갈 세포의 집단은 CD3/TCR 복합체 연관 신호를 자극하는 작용제 및 T 세포의 표면 상의 공동자극 분자를 자극하는 리간드가 부착된 표면과의 접촉에 의해 확장될 수 있다. 특히, T 세포 집단은 본원에 기재된 바와 같이, 예컨대 표면 상에 고정화된 항-CD3 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 항-CD2 항체와의 접촉에 의해, 또는 칼슘 이오노포어와 함께 단백질 키나제 C 활성화제 (예



를 들어, 브리오스타틴)와의 접촉에 의해 자극될 수 있다. T 세포의 표면 상의 보조 분자의 공동-자극을 위해, 보조 분자에 결합하는 리간드가 사용된다. 예를 들어, T 세포의 집단은 T 세포의 증식을 자극하기에 적절한 조건 하에 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체와 접촉될 수 있다. CD4+ T 세포 또는 CD8+ T 세포의 증식을 자극하기 위해, 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체가 사용될 수 있다. 항-CD28 항체의 예는 9.3, B-T3, XR-CD28 (디아클론 (Diaclone), 프랑스 브장송)을 포함하며, 관련 기술분야에 통상적으로 공지된 다른 방법이 사용될 수 있다 (Berg et al., Transplant Proc. 30(8):3975-3977, 1998; Haanen et al., J. Exp. Med. 190(9):13191328, 1999; Garland et al., J. Immunol Meth. 227(1-2):53-63, 1999).

[0726] 특정 측면에서, T 세포에 대한 1차 자극 신호 및 공동자극 신호는 상이한 프로토콜에 의해 제공될 수 있다. 예를 들어, 각각의 신호를 제공하는 작용제는 용액 중에 존재하거나 또는 표면에 커플링될 수 있다. 표면에 커플링되는 경우에, 작용제는 동일한 표면 (즉, "시스" 형태) 또는 개별 표면 (즉, "트랜스" 형태)에 커플링될 수 있다. 대안적으로, 한 작용제는 표면에 커플링되고 다른 작용제는 용액 중에 존재할 수 있다. 한 측면에서, 공동자극 신호를 제공하는 작용제는 세포 표면에 결합되고 1차 활성화 신호를 제공하는 작용제는 용액 중에 존재하거나 또는 표면에 커플링된다. 특정 측면에서, 작용제 둘 다는 용액 중에 존재할 수 있다. 한 측면에서, 작용제는 가용성 형태로 존재하고, 이어서 표면, 예컨대 Fc 수용체 또는 항체 또는 다른 결합제를 발현하는 세포에 가교될 수 있으며, 이는 작용제에 결합할 것이다. 이와 관련하여, 본 발명에서 T 세포를 활성화하고 확장시키는 데 사용하기 위해 고려되는 인공 항원 제시 세포 (aAPC)에 대해 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 번호 20040101519 및 20060034810을 참조한다.

[0727] 한 측면에서, 2종의 작용제는 동일한 비드, 즉 "시스" 또는 개별 비드, 즉 "트랜스"의 비드 상에 고정된다. 예로서, 1차 활성화 신호를 제공하는 작용제는 항-CD3 항체 또는 그의 항원-결합 단편이고 공동자극 신호를 제공하는 작용제는 항-CD28 항체 또는 그의 항원-결합 단편이고; 작용제 둘 다는 동일한 비드에 등가의 분자량으로 공동-고정화된다. 한 측면에서, CD4+ T 세포 확장 및 T 세포 성장을 위해 1:1 비의 비드에 결합된 각각의 항체가 사용된다. 본 발명의 특정 측면에서, 비드에 결합된 항 CD3:CD28 항체의 비는 1:1의 비를 사용하여 관찰된 확장과 비교하여 T 세포 확장의 증가가 관찰되도록 사용된다. 하나의 특정한 측면에서, 1:1의 비를 사용하여 관찰된 확장과 비교하여 약 1 내지 약 3배의 증가가 관찰된다. 한 측면에서, 비드에 결합된 CD3:CD28 항체의 비는 100:1 내지 1:100 및 그 사이의 모든 정수 값의 범위이다. 한 측면에서, 항-CD3 항체보다 많은 항-CD28 항체가 입자에 결합되며, 즉 CD3:CD28의 비는 1 미만이다. 특정 측면에서, 비드에 결합된 항 CD28 항체 대 항 CD3 항체의 비는 2:1보다 크다. 하나의 특정한 측면에서, 비드에 결합된 항체의 1:100 CD3:CD28 비가 사용된다. 한 측면에서, 비드에 결합된 항체의 1:75 CD3:CD28 비가 사용된다. 추가 측면에서, 비드에 결합된 항체의 1:50 CD3:CD28 비가 사용된다. 한 측면에서, 비드에 결합된 항체의 1:30 CD3:CD28 비가 사용된다. 한 바람직한 측면에서, 비드에 결합된 항체의 1:10 CD3:CD28 비가 사용된다. 한 측면에서, 비드에 결합된 항체의 1:3 CD3:CD28 비가 사용된다. 한 측면에서, 비드에 결합된 항체의 3:1 CD3:CD28 비가 사용된다.

[0728] 1:500 내지 500:1 및 그 사이의 임의의 정수 값의 입자 대 세포의 비가 T 세포 또는 다른 표적 세포를 자극하는 데 사용될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 용이하게 인식할 수 있는 바와 같이, 입자 대 세포의 비는 표적 세포에 대한 입자 크기에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 작은 크기의 비드는 소수의 세포에만 결합할 수 있지만, 보다 큰 비드는 많은 세포에 결합할 수 있다. 특정 측면에서, 세포 대 입자의 비는 1:100 내지 100:1 및 그 사이의 임의의 정수 값의 범위이고 추가의 측면에서 비는 1:9 내지 9:1 및 그 사이의 임의의 정수 값을 포함하며, 이는 또한 T 세포를 자극하는 데 사용될 수 있다. T 세포 자극을 일으키는 항-CD3- 및 항-CD28-커플링된 입자 대 T 세포의 비는 상기 언급된 바와 같이 달라질 수 있지만, 특정의 바람직한 값은 1:100, 1:50, 1:40, 1:30, 1:20, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 및 15:1을 포함하며 하나의 바람직한 비는 T 세포당 적어도 1:1 입자이다. 한 측면에서, 1:1 이하의 입자 대 세포의 비가 사용된다. 하나의 특정한 측면에서, 바람직한 입자: 세포 비는 1:5이다. 추가의 측면에서, 입자 대 세포의 비는 자극일에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 한 측면에서, 입자 대 세포의 비는 제1일에 1:1 내지 10:1이고, 추가의 입자는 이후에 최대 10일 동안 매일 또는 격일로, 1:1 내지 1:10의 최종 비 (첨가 일의 세포 수 기준)로 세포에 첨가된다. 하나의 특정한 측면에서, 입자 대 세포의 비는 자극 제1일에 1:1이고 자극 제3일 및 제5일에 1:5로 조정된다. 한 측면에서, 입자는 매일 또는 격일 기준으로 자극 제1일에 1:1, 및 제3일 및 제5일에 1:5의 최종 비로 첨가된다. 한 측면에서, 입자 대 세포의 비는 자극 제1일에 2:1이고 자극 제3일 및 제5일에 1:10으로 조정된다. 한 측면에서, 입자는 매일 또는 격일 기준으로 자극 제1일에 1:1, 및 제3일 및 제5일에 1:10의 최종 비로 첨가된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 다양한 다른 비가 본 발명에서 사용하기에 적합할 수 있음을 이해할 것이다. 특히, 비는 입자 크기 및 세포 크기 및 유형에 따라



달라질 것이다. 한 측면에서, 사용하기에 가장 전형적인 비는 제1일에 대략 1:1, 2:1 및 3:1이다.

[0729]

추가 측면에서, 세포, 예컨대 T 세포는 작용제-코팅된 비드와 조합되고, 비드 및 세포는 후속적으로 분리되고, 이어서 세포는 배양된다. 대안적 측면에서, 배양 전에, 작용제-코팅된 비드 및 세포는 분리되지 않고 함께 배양한다. 추가 측면에서, 비드 및 세포는 먼저 힘, 예컨대 자기력의 적용에 의해 농축되며, 이는 세포 표면 마커의 증가된 라이게이션을 일으킴으로써 세포 자극을 유도한다.

[0730]

예로서, 세포 표면 단백질은 항-CD3 및 항-CD28이 부착되는 상자성 비드 (3x28 비드)가 T 세포에 접촉하도록 함으로써 라이게이션될 수 있다. 한 측면에서, 세포 (예를 들어,  $10^4$  내지  $10^9$  개 T 세포) 및 비드 (예를 들어, 1:1 비의 디나비즈® M-450 CD3/CD28 T 상자성 비드)는 완충제, 예를 들어 PBS (2가 양이온 예컨대, 칼슘 및 마그네슘 없음) 중에서 조합된다. 다시, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 임의의 세포 농도가 사용될 수 있음을 용이하게 이해할 수 있다. 예를 들어, 표적 세포는 샘플에 매우 드물고 단지 샘플의 0.01%만을 구성할 수 있거나 또는 전체 샘플 (즉, 100%)이 관심 표적 세포를 포함할 수 있다. 따라서, 임의의 세포 수가 본 발명의 문맥 내에 포함된다. 특정 측면에서, 세포 및 입자의 최대 접촉을 보장하기 위해 입자 및 세포가 함께 혼합되는 부피를 유의하게 감소시키는 (즉, 세포의 농도를 증가시키는) 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 한 측면에서, 약 100억 개 세포/ml, 90억 개/ml, 80억 개/ml, 70억 개/ml, 60억 개/ml, 50억 개/ml, 또는 20억 개 세포/ml의 농도가 사용된다. 한 측면에서, 1억 개 세포/ml 초과가 사용된다. 추가의 측면에서, 1천만, 1천5백만, 2천만, 2천5백만, 3천만, 3천5백만, 4천만, 4천5백만, 또는 5천만 개 세포/ml의 세포의 농도가 사용된다. 한 측면에서 7천5백만, 8천만, 8천5백만, 9천만, 9천5백만, 또는 1억 개 세포/ml의 세포의 농도가 사용된다. 추가의 측면에서, 1억 2천5백만 또는 1억5천만 개 세포/ml의 농도가 사용될 수 있다. 높은 농도의 사용은 증가된 세포 수율, 세포 활성화, 및 세포 확장을 일으킬 수 있다. 추가로, 높은 세포 농도의 사용은 관심 표적 항원을 약하게 발현할 수 있는 세포, 예컨대 CD28-음성 T 세포의 보다 효율적인 포획을 가능하게 한다. 이러한 세포의 집단은 치료 가치를 가질 수 있고 특정 측면에서 수득하는 것이 바람직할 것이다. 예를 들어, 높은 농도의 세포를 사용하는 것은 정상적으로는 보다 약한 CD28 발현을 갖는 CD8+ T 세포의 보다 효율적인 선택을 가능하게 한다.

[0731]

한 실시양태에서, CAR, 예를 들어, 본원에 기재된 CAR을 코딩하는 핵산으로 형질도입된 세포는, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 확장된다. 한 실시양태에서, 세포는 배양물에서 수시간 (예를 들어, 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 18, 21시간) 내지 약 14일 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14일)의 기간 동안 확장된다. 한 실시양태에서, 세포는 4 내지 9일의 기간 동안 확장된다. 한 실시양태에서, 세포는 8일 이하, 예를 들어, 7, 6 또는 5일의 기간 동안 확장된다. 한 실시양태에서, 세포, 예를 들어, 본원에 기재된 CD19 CAR 세포는 배양물에서 5일 동안 확장되고, 생성된 세포는 동일한 배양 조건 하에 배양물에서 9일 동안 확장된 동일한 세포보다 더 강력하다. 효력은, 예를 들어 다양한 T 세포 기능, 예를 들어 증식, 표적 세포 사멸, 시토카인 생산, 활성화, 이동, 또는 그의 조합에 의해 규정될 수 있다. 한 실시양태에서, 5일 동안 확장된 세포, 예를 들어, 본원에 기재된 CD19 CAR 세포는 동일한 배양 조건 하에 배양물에서 9일 동안 확장된 동일한 세포와 비교하여 항원 자극 시 세포 배가에서 적어도 1, 2, 3 또는 4배 증가를 나타낸다. 한 실시양태에서, 세포, 예를 들어, 본원에 기재된 CD19 CAR을 발현하는 세포는 배양물에서 5일 동안 확장되고, 생성된 세포는 동일한 배양 조건 하에 배양물에서 9일 동안 확장된 동일한 세포와 비교하여 보다 높은 염증유발 시토카인 생산, 예를 들어, IFN- $\gamma$  및/또는 GM-CSF 수준을 나타낸다. 한 실시양태에서, 5일 동안 확장된 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CD19 CAR 세포는 동일한 배양 조건 하에 배양물에서 9일 동안 확장된 동일한 세포와 비교하여 pg/ml 단위의 염증유발 시토카인 생산, 예를 들어, IFN- $\gamma$  및/또는 GM-CSF 수준에서 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 10 배 또는 그 초과를 증가를 나타낸다.

[0732]

T 세포의 배양 시간이 60일 이상이 될 수 있도록 여러 사이클의 자극이 또한 바람직할 수 있다. T 세포 배양을 위해 적절한 조건은 혈청 (예를 들어, 소 태아 또는 인간 혈청), 인터류킨-2 (IL-2), 인슐린, IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-7, GM-CSF, IL-10, IL-12, IL-15, TGF $\beta$ , 및 TNF- $\alpha$  또는 통상의 기술자에게 공지된 세포의 성장을 위한 임의의 다른 첨가제를 포함하는 증식 및 생존에 필요한 인자를 함유할 수 있는 적절한 배지 (예를 들어, 최소 필수 배지 또는 RPMI 배지 1640 또는, 엑스-비보(X-vivo) 15 (론자(Lonza)))를 포함한다. 세포의 성장을 위한 다른 첨가제는 계면활성제, 플라스마네이트, 및 환원제 예컨대 N-아세틸-시스테인 및 2-메르캅토에탄올을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 배지는 혈청-무함유 또는 적절한 양의 혈청 (또는 혈장) 또는 규정된 세트의 호르몬으로 보충된 첨가된 아미노산, 피루브산나트륨, 및 비타민, 및/또는 T 세포의 성장 및 확장을 위해 충분한 양의 시토카인(들)과 함께 RPMI 1640, AIM-V, DMEM, MEM,  $\alpha$ -MEM, F-12, 엑스-비보 15, 및 엑스-비보 20, 최적화제를 포함할 수 있다. 항생제, 예를 들어, 페니실린 및 스트렙토마이신은 실험 배양물에만 포함되고, 대량체 내로 주입될 세포의 배양물에는 포함되지 않는다. 표적 세포는 성장을 지지하기 위해 필요한 조건, 예를

들어, 적절한 온도 (예를 들어, 37℃) 및 분위기 (예를 들어, 공기 + 5% CO<sub>2</sub>) 하에 유지된다.

- [0733] 한 실시양태에서, 세포는, 예를 들어, 본원에 기재된 방법 예컨대 유동 세포측정법에 의해 측정된 바와 같이 14 일 확장 기간에 걸쳐 세포의 적어도 200-배 (예를 들어, 200-배, 250-배, 300-배, 350-배) 증가를 일으키는, 하나 이상의 인터류킨을 포함하는 적절한 배지 (예를 들어, 본원에 기재된 배지) 중에서 확장된다. 한 실시양태에서, 세포는 IL-15 및/또는 IL-7 (예를 들어, IL-15 및 IL-7)의 존재 하에 확장된다.
- [0734] 실시양태에서, 본원에 기재된 방법, 예를 들어, CAR-발현 세포 제조 방법은, 예를 들어, 항-CD25 항체, 또는 그의 단편, 또는 CD25-결합 리간드, IL-2를 사용하여 세포 집단으로부터 T 조절 세포, 예를 들어, CD25+ T 세포를 제거하는 것을 포함한다. 세포 집단으로부터 T 조절 세포, 예를 들어, CD25+ T 세포를 제거하는 방법은 본원에 기재되어 있다. 실시양태에서, 방법, 예를 들어, 제조 방법은 세포 집단 (예를 들어, T 조절 세포, 예컨대 CD25+ T 세포가 고갈된 세포 집단; 또는 항-CD25 항체, 그의 단편, 또는 CD25-결합 리간드와 이전에 접촉된 세포 집단)을 IL-15 및/또는 IL-7과 접촉시키는 것을 추가로 포함한다. 예를 들어, (예를 들어, 항-CD25 항체, 그의 단편, 또는 CD25-결합 리간드와 이전에 접촉된) 세포 집단은 IL-15 및/또는 IL-7의 존재 하에 확장된다.
- [0735] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 CAR-발현 세포의 제조 동안 인터류킨-15 (IL-15) 폴리펩티드, 인터류킨-15 수용체 알파 (IL-15Ra) 폴리펩티드, 또는 IL-15 폴리펩티드 및 IL-15Ra 폴리펩티드 예를 들어, het IL-15 둘 다의 조합을 포함하는 조성물과, 예를 들어, 생체외에서 접촉된다. 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 CAR-발현 세포의 제조 동안 IL-15 폴리펩티드를 포함하는 조성물과, 예를 들어, 생체외에서 접촉된다. 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 CAR-발현 세포의 제조 동안 IL-15 폴리펩티드 및 IL-15Ra 폴리펩티드 둘 다의 조합을 포함하는 조성물과, 예를 들어, 생체외에서 접촉된다. 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 CAR-발현 세포의 제조 동안 het IL-15를 포함하는 조성물과, 예를 들어, 생체외에서 접촉된다.
- [0736] 한 실시양태에서 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 생체의 확장 동안 het IL-15를 포함하는 조성물과 접촉된다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 생체의 확장 동안 IL-15 폴리펩티드를 포함하는 조성물과 접촉된다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 생체의 확장 동안 IL-15 폴리펩티드 및 IL-15Ra 폴리펩티드 둘 다를 포함하는 조성물과 접촉된다. 한 실시양태에서, 접촉은 림프구 하위집단, 예를 들어, CD8+ T 세포의 생존 및 증식을 일으킨다.
- [0737] 상이한 자극 횟수에 노출된 T 세포는 상이한 특징을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 전형적인 혈액 또는 분리반출술을 거친 말초 혈액 단핵 세포 생성물은 세포독성 또는 억제자 T 세포 집단 (TC, CD8+)보다 큰 헬퍼 T 세포 집단 (TH, CD4+)을 갖는다. CD3 및 CD28 수용체를 자극하는 것에 의한 T 세포의 생체의 확장은 T 세포의 집단을 생산하며, 이는 약 8-9일 전에는 주로 TH 세포로 이루어지는 반면에, 약 8-9일 후 T 세포의 집단은 점점 더 큰 TC 세포의 집단을 포함한다. 따라서, 치료의 목적에 따라, 대상체에게 주로 TH 세포를 포함하는 T 세포 집단을 주입하는 것이 유리할 수 있다. 유사하게, TC 세포의 항원-특이적 하위세트가 단리되는 경우, 이 하위세트를 더 큰 정도로 확장시키는 것이 유익할 수 있다.
- [0738] 추가로, CD4 및 CD8 마커 외에도, 다른 표현형 마커는 세포 확장 과정 동안 유의하게, 그러나 대부분 재현가능하게 상이하다. 따라서, 이러한 재현가능성은 특정한 목적을 위해 활성화된 T 세포 생성물을 조정하는 능력을 가능하게 한다.
- [0739] 본원에 기재된 CAR이 구축되면, 다양한 검정이 분자의 활성, 예컨대 비제한적으로 항원 자극 후 T 세포를 확장시키는 능력, 재자극의 부재 하에 T 세포 확장을 지속하는 능력, 및 적절한 시험관내 및 동물 모델에서의 항암 활성을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 CAR의 효과를 평가하기 위한 검정이 하기에 추가로 상세하게 기재되어 있다.
- [0740] 1차 T 세포에서 CAR 발현의 웨스턴 블롯 분석은 단량체 및 이량체의 존재를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다. 매우 간략하게, CAR을 발현하는 T 세포 (CD4+ 및 CD8+ T 세포의 1:1 혼합물)는 10일 초과 동안 시험관내에서 확장된 후, 용해되고 환원 조건 하에 SDS-PAGE가 수행된다. 전장 TCR- $\zeta$  세포질 도메인 및 내인성 TCR- $\zeta$  쇄를 함유하는 CAR은 TCR- $\zeta$  쇄에 대한 항체를 사용한 웨스턴 블롯팅에 의해 검출된다. 동일한 T 세포 하위세트는 공유 이량체 형성의 평가를 허용하는 비-환원 조건 하의 SDS-PAGE 분석을 위해 사용된다.
- [0741] 항원 자극 후에 CAR<sup>+</sup> T 세포의 시험관내 확장은 유동 세포측정법에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, CD4<sup>+</sup> 및

CD8<sup>+</sup> T 세포의 혼합물은 αCD3/αCD28 aAPC로 자극된 후, 분석될 프로모터의 제어 하에 GFP를 발현하는 렌티바이러스 벡터로 형질도입된다. 예시적인 프로모터는 CMV IE 유전자, EF-1α, 유비퀴틴 C, 또는 포스포글리세로키나제 (PGK) 프로모터를 포함한다. GFP 형광은 유동 세포측정법에 의해 CD4<sup>+</sup> 및/또는 CD8<sup>+</sup> T 세포 하위세트에서 배양 제6일에 평가된다. 예를 들어, 문헌 [Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다. 대안적으로, CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> T 세포의 혼합물은 제0일에 αCD3/αCD28 코팅된 자기 비드로 자극되고, 2A 리보솜 스킵핑 서열을 사용하여 eGFP와 함께 CAR을 발현하는 비시스트론 렌티바이러스 벡터를 사용하여 제1일에 CAR로 형질도입된다. 배양물은 세척 후 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원<sup>+</sup> K562 세포 (본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원을 발현하는 K562), 야생형 K562 세포 (K562 야생형), 또는 항CD3 및 항-CD28 항체의 존재 하에 hCD32 및 4-1BBL을 발현하는 K562 세포 (K562-BBL-3/28)로 재-자극된다. 외인성 IL-2는 배양물에 격일로 100 IU/ml로 첨가된다. GFP<sup>+</sup> T 세포는 비드-기반 카운팅을 사용하여 유동 세포측정법에 의해 열거된다. 예를 들어, 문헌 [Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다.

[0742] 재자극의 부재 하에 지속되는 CAR<sup>+</sup> T 세포 확장이 또한 측정될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다. 간략하게, 평균 T 세포 부피 (f1)는 제0일에 αCD3/αCD28 코팅된 자기 비드로의 자극, 및 제1일에 나타내어진 CAR로의 형질도입 후에 쿨터 멀티사이저 (Coulter Multisizer) III 입자 계수기, 넥셀롬 셀로미터 비전(Nexcelom Cellometer Vision) 또는 밀리포어 셉터(Millipore Scepter)를 사용하여 배양 제8일에 측정된다.

[0743] CART 활성을 측정하기 위해 동물 모델이 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 면역결핍 마우스에서 원발성 인간 프리-B ALL을 치료하기 위해 본원에 기재된 인간 암 연관 항원-특이적 CAR<sup>+</sup> T 세포를 사용하는 이종이식편 모델이 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다. 매우 간략하게, ALL의 확립 후에, 마우스는 치료군으로 무작위화된다. 상이한 수의 암 연관 항원 -특이적 CAR조작된 T 세포는 1:1 비로 B-ALL을 보유하는 NOD-SCID-γ<sup>-/-</sup> 마우스 내에 공동주사된다. 마우스로부터의 비장 DNA 내의 암 연관 항원 -특이적 CAR 벡터의 카피수는 T 세포 주사 후에 다양한 시간에 평가된다. 동물은 백혈병에 대해 매주 간격으로 평가된다. 본원에 기재된 말초 혈액 암 연관 항원<sup>+</sup> B-ALL 모세포 수는 본원에 기재된 암 연관 항원-γ CAR<sup>+</sup> T 세포 또는 모의-형질도입된 T 세포로 주사된 마우스에서 측정된다. 군에 대한 생존 곡선은 로그-순위 시험을 사용하여 비교된다. 게다가, NOD-SCID-γ<sup>-/-</sup> 마우스에서 T 세포 주사 4주 후에 절대 말초 혈액 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> T 세포 수가 또한 분석될 수 있다. 마우스는 백혈병성 세포로 주사되고 3주 후에 eGFP에 연결된 CAR을 코딩하는 비시스트론 렌티바이러스 벡터에 의해 CAR을 발현하도록 조작된 T 세포로 주사된다. T 세포는 주사 전에 모의-형질도입된 세포와 혼합함으로써 45-50% 투입 GFP<sup>+</sup> T 세포로 정규화되고, 유동 세포측정법에 의해 확인된다. 동물은 1-주 간격으로 백혈병에 대해 평가된다. CAR<sup>+</sup> T 세포군에 대한 생존 곡선은 로그 순위 시험을 사용하여 비교된다.

[0744] 용량 의존성 CAR 치료 반응이 평가될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다. 예를 들어, 말초 혈액은 제21일에 CAR T 세포, 동등한 수의 모의-형질도입된 T 세포가 주사되거나 또는 어떠한 T 세포도 주사되지 않은 마우스에서 백혈병 확립 35-70일 후에 수득된다. 각각의 군으로부터의 마우스는 본원에 기재된 바와 같은 말초 혈액 암 연관 항원<sup>+</sup> ALL 모세포 수의 결정을 위해 무작위로 채혈되고 이어서 제35일 및 제49일에 치사된다. 남아있는 동물은 제57일 및 제70일에 평가된다.

[0745] 세포 증식 및 시토카인 생산의 평가는 예를 들어, 문헌 [Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]에 이전에 기재되었다. 간략하게, CAR-매개 증식의 평가는 세척된 T 세포를 본원에 기재된 암 연관 항원 (K19) 또는 CD32 및 CD137 (KT32-BBL)을 발현하는 K562 세포와 2:1의 최종 T-세포:K562 비로 혼합함으로써 마이크로타이터 플레이트에서 수행된다. K562 세포는 사용 전에 감마-방사선으로 조사된다. 항-CD3 (클론 OKT3) 및 항-CD28 (클론 9.3) 모노클로날 항체는 배양물에 KT32-BBL 세포와 첨가되어 T-세포 증식을 자극하기 위한 양성 대조군으로서의 역할을 하며, 이는 이들 신호가 생체외에서 장기간 CD8<sup>+</sup> T 세포 확장을 지지하기 때문이다. T 세포는 제조업체에 의해 기재된 바와 같이 카운트브라이트(CountBright)<sup>TM</sup> 형광 비드 (인비트로젠 (Invitrogen), 캘리포니아주 칼스배드) 및 유동 세포측정법을 사용하여 배양물에서 계수된다. CAR<sup>+</sup> T 세포는

eGFP-2A 연결된 CAR-발현 렌티바이러스 벡터로 조작된 T 세포를 사용한 GFP 발현에 의해 확인된다. GFP를 발현하지 않는 CAR+ T 세포에 대해, CAR+ T 세포는 본원에 기재된 바와 같은 비오틴화 재조합 암 연관 항원 단백질 및 2차 아비딘-PE 접합체로 검출된다. T 세포 상의 CD4+ 및 CD8<sup>+</sup> 발현은 또한 특이적 모노클로날 항체 (비디 바이오사이언시스(BD Biosciences))로 동시에 검출된다. 시토킨 측정법은 제조업체의 지침에 따라 인간 TH1/TH2 시토킨 세포측정 비드 어레이 키트 (비디 바이오사이언시스, 캘리포니아주 샌 디에고)를 사용하여 재 자극 24시간 후에 수집된 상청액에 대해 수행된다. 형광은 FACS칼리버(FACScalibur) 유동 세포측정기를 사용하여 평가되고, 데이터는 제조업체의 지침에 따라 분석된다.

[0746] 세포독성은 표준 51Cr-방출 검정에 의해 평가될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다. 간략하게, 표적 세포 (K562 세포주 및 원발성 프로-B-ALL 세포)는 37°C에서 2시간 동안 빈번하게 교반하면서 51Cr (NaCrO4로서, 뉴 잉글랜드 뉴클리어(New England Nuclear), 매사추세츠주 보스턴)로 로딩되고, 완전 RPMI 내에 2회 세척되고 마이크로타이터 플레이트 내로 플레이트팅된다. 이펙터 T 세포는 웰 내에서 완전 RPMI 내에서 표적 세포와, 이펙터 세포:표적 세포 (E:T)의 다양한 비로 혼합된다. 배지만 함유하는 (자발적 방출, SR) 또는 트리톤-X 100 세제의 1% 용액 (총 방출, TR)을 함유하는 추가의 웰이 또한 제조된다. 37°C에서 4시간의 인큐베이션 후, 각 웰로부터의 상청액이 수거된다. 방출된 51Cr은 이어서 감마 입자 계수기 (팩커드 인스트루먼트 컴퍼니(Packard Instrument Co.), 매사추세츠주 윌섬)를 사용하여 측정된다. 각 조건은 적어도 삼중으로 수행되고, 용해의 백분율은 식: % 용해 = (ER- SR) / (TR - SR)을 사용하여 계산되며, 여기서 ER은 각각의 실험 조건의 경우에 방출된 평균 51Cr을 나타낸다.

[0747] 영상화 기술이 종양-보유 동물 모델에서 CAR의 특이적 트래킹 및 증식을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 검정은 예를 들어 문헌 [Barrett et al., Human Gene Therapy 22:1575-1586 (2011)]에 기재되어 있다. 간략하게, NOD/SCID/γc<sup>-/-</sup> (NSG) 마우스는 NaIm-6 세포에 이어, 7일 후에 CAR 구축물과의 전기천공 4시간 후에 T 세포로 IV 주사된다. T 세포는 반딧불이 루시페라제를 발현하도록 렌티바이러스 구축물로 안정하게 형질감염되고, 마우스는 생물발광에 대해 영상화된다. 대안적으로, NaIm-6 이중이식편 모델에서 CAR<sup>+</sup> T 세포의 단일 주사의 치료 효능 및 특이성은 하기와 같이 측정될 수 있다: NSG 마우스는 반딧불이 루시페라제를 안정하게 발현하도록 형질도입된 NaIm-6로 주사된 후, 7일 후에 본 발명의 CAR과 전기천공된 T 세포로 단일 꼬리-정맥 주사된다. 동물은 주사 후 다양한 시점에서 영상화된다. 예를 들어, 제5일 (치료 2일 전) 및 제8일 (CAR<sup>+</sup> PBL 24시간 후)에 대표적인 마우스에서 반딧불이 루시페라제양성 백혈병의 광자-밀도 열 지도가 생성될 수 있다.

[0748] 본원의 실시예 섹션에 기재된 것들 뿐만 아니라 관련 기술분야에 공지된 것들을 포함한 다른 검정이 또한 본원에 기재된 CAR을 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0749] 치료 용도

[0750] 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 암 연관 항원의 발현과 연관된 질환을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0751] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 XCAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 X는 본원에 기재된 종양 항원을 나타내고, 암 세포는 상기 X 종양 항원을 발현한다.

[0752] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 XCAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 X를 발현한다. 한 실시양태에서, X는 정상 세포 및 암 세포 둘 다에서 발현되지만, 정상 세포에서는 보다 낮은 수준으로 발현된다. 한 실시양태에서, 방법은 예를 들어, 본원에 기재된 검정에 의해 결정된 바와 같이, XCAR이 X를 발현하는 암 세포에 결합하고 그를 사멸시키게 하는 친화도로 X에 결합하지만 X를 발현하는 정상 세포의 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% 또는 그 미만의 미만이 사멸되는 CAR을 선택하는 것을 추가로 포함한다. 예를 들어, 도 13a 및 13b에 기재된 검정 또는 사멸 검정 예컨대 Cr51 CTL에 기초한 유동 세포측정법이 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 선택된 CAR은 표적 항원에 대해, 10<sup>-4</sup> M 내지 10<sup>-8</sup> M, 예를 들어, 10<sup>-5</sup> M 내지 10<sup>-7</sup> M, 예를 들어, 10<sup>-6</sup> M 또는 10<sup>-7</sup> M의 결합 친화도 KD를 갖는 항원 결합 도메인을 갖는다. 한 실시양태에서, 선택된 항원 결합 도메인은 참조 항체, 예를 들어, 본원에 기재된 항체보다 적어도 5-배, 10-배, 20-배, 30-배, 50-배, 100-배 또는 1,000-배 더 작은 결합 친화도를 갖는다.

[0753] 한 실시양태에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CD19 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터



세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CD19를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 ALL (급성 림프모구성 백혈병), CLL (만성 림프구성 백혈병), DLBCL (미만성 대 B-세포 림프종), MCL (외투 세포 림프종), 또는 MM (다발성 골수종)이다.

- [0754] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 EGFRvIII CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 EGFRvIII을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 교모세포종이다.
- [0755] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 메소텔린CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 메소텔린을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 중피종, 췌장암, 또는 난소암이다.
- [0756] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CD123CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CD123을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 AML이다.
- [0757] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CD22CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CD22를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 B 세포 악성종양이다.
- [0758] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CS-1CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CS-1를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 다발성 골수종이다.
- [0759] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CLL-1CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CLL-1을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 AML이다.
- [0760] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CD33CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CD33을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 AML이다.
- [0761] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 GD2CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 GD2를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 신경모세포종이다.
- [0762] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 BCMACAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 BCMA를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 다발성 골수종이다.
- [0763] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 TnCAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 Tn 항원을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 난소암이다.
- [0764] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 PSMACAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 PSMA를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 전립선암이다.
- [0765] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 ROR1CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 ROR1을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 B 세포 악성종양이다.
- [0766] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 FLT3 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 FLT3을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 AML이다.
- [0767] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 TAG72CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 TAG72를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 위장암이다.

- [0768] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CD38CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CD38을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 다발성 골수종이다.
- [0769] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CD44v6CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CD44v6을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 자궁경부암, AML, 또는 MM이다.
- [0770] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CEACAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CEA를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 위장암, 또는 췌장암이다.
- [0771] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 EPCAMCAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 EPCAM을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 위장암이다.
- [0772] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 B7H3CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 B7H3을 발현한다.
- [0773] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 KITCAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 KIT를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 위장암이다.
- [0774] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 IL-13Ra2CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 IL-13Ra2를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 교모세포종이다.
- [0775] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 PRSS21CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 PRSS21을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 난소암, 췌장암, 폐암 및 유방암으로부터 선택된다.
- [0776] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CD30CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CD30을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 림프종, 또는 백혈병이다.
- [0777] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 GD3CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 GD3을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 흑색종이다.
- [0778] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CD171CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CD171을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 신경모세포종, 난소암, 흑색종, 유방암, 췌장암, 결장암, 또는 NSCLC (비소세포 폐암)이다.
- [0779] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 IL-11RaCAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 IL-11Ra를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 골육종이다.
- [0780] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 PSCACAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 PSCA를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 전립선암이다.
- [0781] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 VEGFR2CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 VEGFR2를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 고형 종양이다.
- [0782] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 루이스YCAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 루이스Y를



발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 난소암, 또는 AML이다.

- [0783] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CD24CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CD24를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 췌장암이다.
- [0784] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 PDGFR-베타CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 PDGFR-베타를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 유방암, 전립선암, GIST (위장 기질 종양), CML, DFSP (윤기성 피부섬유육종), 또는 신경교종이다.
- [0785] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 SSEA-4CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 SSEA-4를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 교모세포종, 유방암, 폐암, 또는 줄기 세포 암이다.
- [0786] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CD20CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CD20를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 B 세포 악성종양이다.
- [0787] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 폴레이트 수용체 알파CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 폴레이트 수용체 알파를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 난소암, NSCLC, 자궁내막암, 신암, 또는 다른 고형 종양이다.
- [0788] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 ERBB2CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 ERBB2 (Her2/neu)를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 유방암, 위암, 결장직장암, 폐암, 또는 다른 고형 종양이다.
- [0789] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 MUC1CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 MUC1을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 유방암, 폐암, 또는 다른 고형 종양이다.
- [0790] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 EGFRCAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 EGFR을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 교모세포종, SCLC (소세포 폐암), SCCHN (두경부의 편평 세포 암종), NSCLC, 또는 다른 고형 종양이다.
- [0791] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 NCAMCAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 NCAM을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 신경모세포종, 또는 다른 고형 종양이다.
- [0792] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CAIXCAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CAIX를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 신암, CRC, 자궁경부암, 또는 다른 고형 종양이다.
- [0793] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 EphA2CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 EphA2를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 GBM이다.
- [0794] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 GD3CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 GD3를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 흑색종이다.
- [0795] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 푸코실 GM1CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 푸코실 GM을 발현한다.
- [0796] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 sLeCAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포

(예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 sLe를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 NSCLC, 또는 AML이다.

[0797] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 GM3CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 GM3을 발현한다.

[0798] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 TGS5CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 TGS5를 발현한다.

[0799] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 HMWMAACAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 HMWMAA를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 흑색종, 교모세포종, 또는 유방암이다.

[0800] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 o-아세틸-GD2CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 o-아세틸-GD2를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 신경모세포종, 또는 흑색종이다.

[0801] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CD19CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CD19를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 플레이트 수용체 베타 AML, 골수종이다.

[0802] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 TEM1/CD248CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 TEM1/CD248을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 고형 종양이다.

[0803] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 TEM7RCAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 TEM7R을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 고형 종양이다.

[0804] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CLDN6CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CLDN6을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 난소암, 폐암, 또는 유방암이다.

[0805] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 TSHRCAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 TSHR을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 갑상선암, 또는 다발성 골수종이다.

[0806] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 GPRC5DCAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 GPRC5D를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 다발성 골수종이다.

[0807] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CXORF61CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CXORF61을 발현한다.

[0808] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CD97CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CD97을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 B 세포 악성종양, 위암, 췌장암, 식도암, 교모세포종, 유방암, 또는 결장 직장암이다.

[0809] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CD179aCAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CD179a를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 B 세포 악성종양이다.

[0810] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 ALK CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 ALK를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 NSCLC, ALCL (역형성 대세포 림프종), IMT (염증성 근섬유모세포성 종양),

또는 신경모세포종이다.

- [0811] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 폴리시알산 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 폴리시알산을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 소세포 폐암이다.
- [0812] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 PLAC1CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 PLAC1을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 HCC (간세포성 암종)이다.
- [0813] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 글로보HCAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 글로보H를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 난소암, 위암, 전립선암, 폐암, 유방암, 또는 췌장암이다.
- [0814] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 NY-BR-1CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 NY-BR-1을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 유방암이다.
- [0815] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 UPK2CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 UPK2를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 방광암이다.
- [0816] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 HAVCR1CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 HAVCR1을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 신암이다.
- [0817] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 ADRB3CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 ADRB3을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 유잉 육종이다.
- [0818] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 PANX3CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 PANX3을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 골육종이다.
- [0819] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 GPR20CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 GPR20을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 GIST이다.
- [0820] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 LY6KCAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 LY6K를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 유방암, 폐암, 난소암, 또는 자궁경부암이다.
- [0821] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 OR51E2CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 OR51E2를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 전립선암이다.
- [0822] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 TARPCAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 TARP를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 전립선암이다.
- [0823] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 WT1CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 WT1을 발현한다.
- [0824] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 NY-ESO-1CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 NY-ESO-1을 발현한다.
- [0825] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 LAGE-1a CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포

포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 LAGE-1a를 발현한다.

[0826] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 MAGE-A1CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 MAGE-A1을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 흑색종이다.

[0827] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 MAGE A1CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 MAGE A1을 발현한다.

[0828] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 ETV6-AML CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 ETV6-AML을 발현한다.

[0829] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 정자 단백질 17 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 정자 단백질 17을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 난소암, HCC, 또는 NSCLC이다.

[0830] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 XAGE1CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 XAGE1을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 유잉(Ewings), 또는 랍도(rhabdo) 암이다.

[0831] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 Tie 2 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 Tie 2를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 고형 종양이다.

[0832] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 MAD-CT-1CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 MAD-CT-1을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 전립선암, 또는 흑색종이다.

[0833] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 MAD-CT-2CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 MAD-CT-2를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 전립선암, 흑색종이다.

[0834] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 Fos-관련 항원 1 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 Fos-관련 항원 1을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 신경교종, 편평 세포암, 또는 췌장암이다.

[0835] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 p53CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 p53을 발현한다.

[0836] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 프로스테인 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 프로스테인을 발현한다.

[0837] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 서바이빈 및 텔로머라제 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 서바이빈 및 텔로머라제를 발현한다.

[0838] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 PCTA-1/갈렉틴 8 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 PCTA-1/갈렉틴 8을 발현한다.

[0839] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 멜란A/MART1CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 멜란A/MART1을 발현한다.



- [0840] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 Ras 돌연변이체 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 Ras 돌연변이체를 발현한다.
- [0841] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 p53 돌연변이체 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 p53 돌연변이체를 발현한다.
- [0842] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 hTERT CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 hTERT를 발현한다.
- [0843] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 육종 전위 절단점 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 육종 전위 절단점을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 육종이다.
- [0844] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 ML-IAP CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 ML-IAP를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 흑색종이다.
- [0845] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 ERG CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 ERG (TMPRSS2 ETS 융합 유전자)를 발현한다.
- [0846] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 NA17CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 NA17을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 흑색종이다.
- [0847] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 PAX3CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 PAX3을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 폐포 횡문근육종이다.
- [0848] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 안드로젠 수용체 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 안드로젠 수용체를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 전이성 전립선암이다.
- [0849] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 시클린 B1CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 시클린 B1을 발현한다.
- [0850] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 MYCN CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 MYCN을 발현한다.
- [0851] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 RhoC CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 RhoC를 발현한다.
- [0852] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 TRP-2CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 TRP-2를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 흑색종이다.
- [0853] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CYP1B1CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CYP1B1을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 유방암, 결장암, 폐암, 식도암, 피부암, 림프절암, 뇌암, 또는 고환암이다.
- [0854] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 BORIS CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 BORIS를 발현

한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 폐암이다.

- [0855] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 SART3CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 SART3을 발현한다.
- [0856] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 PAX5CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 PAX5를 발현한다.
- [0857] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 OY-TES1CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 OY-TES1을 발현한다.
- [0858] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 LCK CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 LCK를 발현한다.
- [0859] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 AKAP-4CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 AKAP-4를 발현한다.
- [0860] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 SSX2CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 SSX2를 발현한다.
- [0861] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 RAGE-1CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 RAGE-1을 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 RCC (신세포암), 또는 다른 고형 종양이다
- [0862] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 인간 텔로머라제 리버스 트랜스크립타제 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 인간 텔로머라제 리버스 트랜스크립타제를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 고형 종양이다.
- [0863] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 RU1CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 RU1을 발현한다.
- [0864] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 RU2CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 RU2를 발현한다.
- [0865] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 장 카르복실 에스테라제 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 장 카르복실 에스테라제를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 갑상선암, RCC, CRC (결장직장암), 유방암, 또는 다른 고형 종양이다.
- [0866] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 프로스타제 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 프로스타제를 발현한다.
- [0867] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 PAPCAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 PAP를 발현한다.
- [0868] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 IGF-I 수용체 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 IGF-I 수용체를 발현한다.



- [0869] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 gp100 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 gp100을 발현한다.
- [0870] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 bcr-abl CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 bcr-abl을 발현한다.
- [0871] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 티로시나제 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 티로시나제를 발현한다.
- [0872] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 푸코실 GM1CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 푸코실 GM1을 발현한다.
- [0873] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 mut hsp70-2CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 mut hsp70-2를 발현한다. 한 실시양태에서, 치료될 암은 흑색종이다.
- [0874] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CD79a CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CD79a를 발현한다.
- [0875] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CD79b CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CD79b를 발현한다.
- [0876] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CD72 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CD72를 발현한다.
- [0877] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 LAIR1 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 LAIR1을 발현한다.
- [0878] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 FCAR CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 FCAR을 발현한다.
- [0879] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 LILRA2 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 LILRA2를 발현한다.
- [0880] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CD300LF CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CD300LF를 발현한다.
- [0881] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 CLEC12A CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 CLEC12A를 발현한다.
- [0882] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 BST2 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 BST2를 발현한다.
- [0883] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 EMR2 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 EMR2를 발현

한다.

- [0884] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 LY75 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 LY75를 발현한다.
- [0885] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 GPC3 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 GPC3을 발현한다.
- [0886] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 FCRL5 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 FCRL5를 발현한다.
- [0887] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 IGLL1 CAR을 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 제공함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암 세포는 IGLL1을 발현한다.
- [0888] 한 측면에서, 본 발명은 암성 종양의 성장이 억제되도록 PD1 CAR을 사용하는 생체내에서의 대상체의 치료에 관한 것이다. PD1 CAR은 암성 종양의 성장을 억제하기 위해 단독으로 사용될 수 있다. 대안적으로, PD1 CAR은 본원에 기재된 바와 같은 다른 CAR, 면역원성 작용제, 표준 암 치료, 또는 다른 항체와 함께 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 PD1 CAR 및 본원에 기재된 XCAR을 사용하여 치료된다. 한 실시양태에서, PD1 CAR은 또 다른 CAR, 예를 들어, 본원에 기재된 CAR, 및 키나제 억제제, 예를 들어, 본원에 기재된 키나제 억제제와 함께 사용된다.
- [0889] 또 다른 측면에서, 대상체를 치료하는 방법, 예를 들어, 대상체에서 과다증식성 상태 또는 장애 (예를 들어, 암), 예를 들어, 고형 종양, 연부 조직 종양, 또는 전이성 병변을 감소 또는 호전시키는 방법이 제공된다. 본원에 사용된 용어 "암"은 조직병리학적 유형 또는 침습성의 단계에 관계없이, 모든 유형의 암성 성장 또는 종양 원성 과정, 전이성 조직 또는 악성으로 형질전환된 세포, 조직, 또는 기관을 포함하는 것으로 의도된다. 고형 종양의 예는 다양한 기관계의 악성종양, 예를 들어, 육종, 선암종, 및 암종, 예컨대 간, 폐, 유방, 림프, 위장 (예를 들어, 결장), 비뇨생식관 (예를 들어, 신장, 요로상피 세포), 전립선 및 인두에 영향을 미치는 것들을 포함한다. 선암종은 악성종양, 예컨대 대부분의 결장암, 직장암, 신세포 암종, 간암, 폐의 비소세포 암종, 소장암 및 식도암을 포함한다. 한 실시양태에서, 암은 흑색종, 예를 들어, 진행 병기 흑색종이다. 상기 언급된 암의 전이성 병변은 또한 본 발명의 방법 및 조성물을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있다. 치료될 수 있는 다른 암의 예는 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부암, 위암, 고환암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연부 조직 육종, 요도암, 음경암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병을 포함한 만성 또는 급성 백혈병, 소아기 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장암 또는 요관암, 신우 암종, 중추 신경계 (CNS)의 신 생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척수축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피양암, 편평세포암, T-세포 림프종, 식면에 의해 유발된 것들을 포함한 환경적으로 유발된 암, 및 상기 암의 조합을 포함한다. 전이성 암, 예를 들어, PD-L1을 발현하는 전이성 암 (Iwai et al. (2005) Int. Immunol. 17:133-144)의 치료는 본원에 기재된 항체 분자를 사용하여 실시될 수 있다.
- [0890] 성장이 억제될 수 있는 예시적인 암은 전형적으로 면역요법에 반응성인 암을 포함한다. 치료를 위해 바람직한 암의 비제한적 예는 흑색종 (예를 들어, 전이성 악성 흑색종), 신암 (예를 들어, 투명 세포 암종), 전립선암 (예를 들어 호르몬 불응성 전립선 선암종), 유방암, 결장암 및 폐암 (예를 들어 비소세포 폐암)을 포함한다. 추가적으로, 불응성 또는 재발성 악성종양이 본원에 기재된 항체 분자를 사용하여 치료될 수 있다.
- [0891] 한 측면에서, 본 발명은 포유동물 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)에서의 발현을 위해 프로모터에 작동가능하게 연결된 CAR을 포함하는 벡터에 관한 것이다. 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원을 발현하는 암을 치료하는 데 사용하기 위한 본 발명의 CAR을 발현하는 재조합 면역 이펙터 세포를 제공한다. 한 측면에서, 본 발명의 CAR-발현 세포는 CAR-발현 세포가 암 세포를 표적화하고 암의 성장이 억제되도록 종양 세포를 그의 표면 상에 발현된 적어도 1개의 암 연관 항원과 접촉시킬 수 있다.
- [0892] 한 측면에서, 본 발명은 CART가 항원에 반응하여 활성화되고 암 세포를 표적화하도록 암 세포를 본 발명의 CAR-

발현 세포와 접촉시키는 것을 포함하며, 여기서 종양의 성장은 억제되는 것인, 암의 성장을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0893] 한 측면에서, 본 발명은 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 방법은 암이 대상체에서 치료되도록 대상체에게 본 발명의 CAR-발현 세포를 투여하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원의 발현과 연관된 암은 혈액암이다. 한 측면에서, 혈액암은 백혈병 또는 림프종이다. 한 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원의 발현과 연관된 암은, 예를 들어, B-세포 급성 림프성 백혈병 ("BALL"), T-세포 급성 림프성 백혈병 ("TALL"), 급성 림프성 백혈병 (ALL)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 급성 백혈병; 예를 들어 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 만성 백혈병을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암 및 악성종양을 포함한다. 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원의 발현과 연관된 추가의 암 또는 혈액 상태는, 예를 들어, B 세포 전림프구성 백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 상태, MALT 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성증 증후군, 비-호지킨 림프종, 형질모구성 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 및 골수 혈액 세포의 비유효 생산 (또는 이형성증)과 연관된 혈액 상태의 다양한 집합체인 "전백혈병" 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가로 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원 발현과 연관된 질환은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원의 발현과 연관된 비정형 및/또는 비-고전적 암, 악성종양, 전암성 상태 또는 증식성 질환을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0894] 일부 실시양태에서, 본 발명의 CAR-발현 세포를 사용하여 치료될 수 있는 암은 다발성 골수종이다. 다발성 골수종은 골수 내의 형질 세포 클론의 축적을 특징으로 하는 혈액의 암이다. 다발성 골수종에 대한 현행 요법은 탈리도미드의 유사체인 레날리도미드를 사용한 치료를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 레날리도미드는 항종양 활성, 혈관신생 억제, 및 면역조절을 포함하는 활성을 갖는다. 일반적으로, 골수종 세포는 유동 세포측정법에 의해 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원 발현에 대해 음성인 것으로 여겨진다. 따라서, 일부 실시양태에서, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CD19 CAR은 골수종 세포를 표적화하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 CAR 요법은 하나 이상의 추가의 요법, 예를 들어, 레날리도미드 치료와 조합되어 사용될 수 있다.

[0895] 본 발명은 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)가 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현되도록 유전자 변형되고 CAR-발현 T 세포 또는 NK 세포가 그를 필요로 하는 수용자에게 주입되는, 세포 요법의 유형을 포함한다. 주입된 세포는 수용자 내에서 종양 세포를 사멸시킬 수 있다. 항체 요법과 달리, CAR-변형된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)는 생체내에서 복제할 수 있으며, 이는 지속적인 종양 제어를 일으킬 수 있는 장기간-지속성을 일으킨다. 다양한 측면에서, 환자에게 투여되는 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포), 또는 그의 자손은 환자에게의 T 세포 또는 NK 세포의 투여 후 환자 내에서 적어도 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 2년, 3년, 4년, 또는 5년 동안 지속된다.

[0896] 본 발명은 또한 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)가 키메라 항원 수용체 (CAR)를 일시적으로 발현되도록, 예를 들어, 시험관내 전사된 RNA에 의해 변형되고 CAR T 세포 또는 NK 세포가 그를 필요로 하는 수용자에게 주입되는 세포 요법의 유형을 포함한다. 주입된 세포는 수용자에서 종양 세포를 사멸시킬 수 있다. 따라서, 다양한 측면에서, 환자에게 투여되는 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)는 환자에게의 T 세포 또는 NK 세포의 투여 후 1개월 미만, 예를 들어, 3주, 2주, 1주 동안 존재한다.

[0897] 어떠한 특정한 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, CAR-변형된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)에 의해 도출된 항종양 면역 반응은 능동 또는 수동 면역 반응일 수 있거나, 또는 대안적으로 직접 대 간접 면역 반응으로 인한 것일 수 있다. 한 측면에서, CAR 형질도입된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)는 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원을 발현하는 인간 암 세포에 반응하여 특이적 염증유발 시토카인 분비 및 강력한 세포용해 활성을 나타내고, 본원에 기재된 바와 같은 가용성 암 연관 항원 억제에 저항하고, 방관자 사멸을 매개하고 확립된 인간 종양의 퇴행을 매개한다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원-발현 종양의 불균질 영역 내의 항원이-없는 종양 세포는 인접한 항원-양성 암 세포에 대해 이전에 반응한 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원-재지시된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)에 의한 간접적인 파괴에 감수성일 수 있다.

- [0898] 한 측면에서, 본 발명의 완전-인간 CAR-변형된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)는 포유동물에서 생체의 면역화 및/또는 생체내 요법을 위한 백신의 유형일 수 있다. 한 측면에서, 포유동물은 인간이다.
- [0899] 생체의 면역화와 관련하여, 하기 중 적어도 하나가 세포를 포유동물 내로 투여하기 전에 시험관내에서 발생한다: i) 세포의 확장, ii) CAR을 코딩하는 핵산의 세포로의 도입 또는 iii) 세포의 동결보존.
- [0900] 생체의 절차는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고 하기에서 보다 자세히 논의된다. 간략하게, 세포는 포유동물 (예를 들어, 인간)로부터 단리되고 본원에 개시된 CAR을 발현하는 벡터로 유전자 변형된다 (즉, 시험관내에서 형질도입 또는 형질감염됨). CAR-변형된 세포는 포유동물 수용자에게 투여되어 치료 이익을 제공할 수 있다. 포유동물 수용자는 인간일 수 있고 CAR-변형된 세포는 수용자에 관하여 자가일 수 있다. 대안적으로, 세포는 수용자에 관하여 동종, 동계 또는 이종일 수 있다.
- [0901] 조혈 줄기 및 전구 세포의 생체의 확장 절차는 미국 특허 번호 5,199,942 (본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있으며, 본 발명의 세포에 적용될 수 있다. 다른 적합한 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있고, 따라서 본 발명은 세포의 생체의 확장의 임의의 특정한 방법으로 제한되지 않는다. 간략하게, 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)의 생체의 배양 및 확장은: (1) 포유동물로부터의 CD34+ 조혈 줄기 및 전구 세포를 말초 혈액 수거물 또는 골수 외식편으로부터 수집하는 것; 및 (2) 이러한 세포를 생체외에서 확장시키는 것을 포함한다. 미국 특허 번호 5,199,942에 기재된 세포 성장 인자 외에도, 다른 인자 예컨대 flt3-L, IL-1, IL-3 및 c-kit 리간드가 세포의 배양 및 확장을 위해 사용될 수 있다.
- [0902] 생체의 면역화와 관련하여 세포-기반 백신을 사용하는 것 외에도, 본 발명은 또한 환자에서 항원에 대해 지시된 면역 반응을 도출하기 위한 생체내 면역화를 위한 조성물 및 방법을 제공한다.
- [0903] 일반적으로, 본원에 기재된 바와 같이 활성화되고 확장된 세포는 면역손상된 개체에서 발생하는 질환의 치료 및 예방에 이용될 수 있다. 특히, 본 발명의 CAR-변형된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)는 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원의 발현과 연관된 질환, 장애 및 상태의 치료에 사용된다. 특정 측면에서, 본 발명의 세포는 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원의 발현과 연관된 질환, 장애 및 상태가 발생할 위험이 있는 환자의 치료에 사용된다. 따라서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원의 발현과 연관된 질환, 장애 및 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며 이는 그를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 CAR-변형된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 투여하는 것을 포함한다.
- [0904] 한 측면에서, 본 발명의 CAR-발현 세포는 증식성 질환 예컨대 암 또는 악성종양 또는 전암성 상태 예컨대 골수 이형성증, 골수이형성 증후군 또는 전백혈병을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 추가로 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원 발현과 연관된 질환은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원을 발현하는 비정형 및/또는 비-고전적 암, 악성종양, 전암성 병태 또는 증식성 질환을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원의 발현과 연관된 비-암 관련 적응증은, 예를 들어, 자가면역 질환, (예를 들어, 루푸스), 염증성 장애 (알레르기 및 천식) 및 이식을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0905] 본 발명의 CAR-변형된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)는 단독으로, 또는 희석제 및/또는 다른 성분 예컨대 IL-2 또는 다른 시토카인 또는 세포 집단과 조합되어 제약 조성물로서 투여될 수 있다.
- [0906] 혈액암
- [0907] 혈액암 상태는 암의 유형 예컨대 혈액, 골수 및 림프계에 영향을 미치는 백혈병, 림프종, 및 악성 림프증식성 상태이다.
- [0908] 백혈병은 급성 백혈병 및 만성 백혈병으로서 분류될 수 있다. 급성 백혈병은 급성 골수성 백혈병 (AML) 및 급성 림프성 백혈병 (ALL)으로서 추가로 분류될 수 있다. 만성 백혈병은 만성 골수성 백혈병 (CML) 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 포함한다. 다른 관련 상태는 골수 혈액 세포의 비유효 생산 (또는 이형성증) 및 AML로의 변환 위험과 연관된 혈액 상태의 다양한 집단인 골수이형성 증후군 (MDS, 이전에 "전백혈병"으로 공지됨)을 포함한다.
- [0909] 림프종은 림프구에서 발생한 혈액 세포 종양의 군이다. 예시적인 림프종은 비-호지킨 림프종 및 호지킨 림프종을 포함한다.
- [0910] 본 발명은 암을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 한 측면에서, 암은 백혈병 또는 림프종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 혈액암이다. 한 측면에서, 본 발명의 CAR-발현 세포는 암 및 악성종양, 예컨대 비제한적으로, 예를 들어, B-세포 급성 림프성 백혈병 ("BALL"), T-세포 급성 림프성 백혈병 ("TALL"), 급성 림프성 백



혈병 (ALL)을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 예를 들어, 급성 백혈병; 예를 들어, 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 만성 백혈병; 예를 들어, B 세포 전 림프구성 백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 상태, MALT 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비-호지킨 림프종, 형질모구성 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 및 골수 혈액 세포의 비효율 생산 (또는 이형성증)과 연관된 혈액 상태의 다양한 집합체인 "전백혈병"을 포함하나 이에 제한되지는 않는 추가의 혈액 암 또는 혈액 상태 등을 치료하는 데 사용될 수 있다. 추가로 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원 발현과 연관된 질환은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원을 발현하는 비정형 및/또는 비-고전적 암, 악성종양, 전암성 상태 또는 증식성 질환을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0911] 본 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원-발현 세포 집단의 증식을 억제하거나 또는 그를 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원-발현 세포를 포함하는 세포의 집단을 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원-발현 세포에 결합하는 본 발명의 CAR-발현 T 세포 또는 NK 세포와 접촉시키는 것을 포함한다. 구체적 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원을 발현하는 암 세포의 집단의 증식을 억제하거나 또는 그를 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원-발현 암 세포 집단을 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원-발현 암 세포에 결합하는 본 발명의 CAR-발현 T 세포 또는 NK 세포와 접촉시키는 것을 포함한다. 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원을 발현하는 암 세포의 집단의 증식을 억제하거나 또는 그를 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원-발현 암 세포 집단을 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원-발현 세포에 결합하는 본 발명의 CAR-발현 T 세포 또는 NK 세포와 접촉시키는 것을 포함한다. 특정 측면에서, 본 발명의 CAR-발현 T 세포 또는 NK 세포는 골수성 백혈병 또는 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원-발현 세포와 연관된 또 다른 암을 갖는 대상체 또는 그에 대한 동물 모델에서 세포 및/또는 암 세포의 수량, 수, 양 또는 백분율을 음성 대조군에 비해 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 65%, 적어도 75%, 적어도 85%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 감소시킨다. 한 측면에서, 대상체는 인간이다.

[0912] 본 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원-발현 세포와 연관된 질환 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원을 발현하는 혈액암 또는 비정형 암)을 예방, 치료 및/또는 관리하는 방법을 제공하며, 방법은 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원-발현 세포에 결합하는 본 발명의 CAR T 세포 또는 NK 세포를 투여하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 대상체는 인간이다. 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원-발현 세포와 연관된 장애의 비제한적 예는 자가면역 장애 (예컨대 루푸스), 염증성 장애 (예컨대 알레르기 및 천식) 및 암 (예컨대 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원을 발현하는 혈액암 또는 비정형 암)을 포함한다.

[0913] 본 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원-발현 세포와 연관된 질환을 예방, 치료 및/또는 관리하는 방법을 제공하며, 방법은 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원-발현 세포에 결합하는 본 발명의 CAR T 세포 또는 NK 세포를 투여하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 대상체는 인간이다.

[0914] 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원-발현 세포와 연관된 암의 재발을 예방하는 방법을 제공하며, 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원-발현 세포에 결합하는 본 발명의 CAR T 세포 또는 NK 세포를 투여하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 암 연관 항원-발현 세포에 결합하는 본원에 기재된 CAR-발현 T 세포 또는 NK 세포의 유효량을 또 다른 요법의 유효량과 조합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0915] 조합 요법

[0916] 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 다른 공지된 작용제 및 요법과 조합되어 사용될 수 있다. 본원에 사용된 "조합되어" 투여되는는 2종 (또는 그 초과)의 상이한 치료가 대상체가 장애를 앓는 동안 대상체에게 전달됨을 의미하고, 예를 들어, 대상체가 장애로 진단된 후 및 장애가 치유 또는 제거되기 전 또는 치료가 다른 이유로 중지되기 전에 2종 이상의 치료가 전달된다. 일부 실시양태에서, 1종의 치료의 전달은 제2 전달이 시작될 때 여전히 발생하여, 투여에 관해 중첩되도록 한다. 이는 때때로 본원에서 "동시" 또는 "공동 전달"로 지칭된다. 다른 실시양태에서, 1종의 치료의 전달은 다른 치료의 전달이 시작되기 전에 종료된다. 어느 하나의 경우의 일부 실시양태에서, 조합 투여 때문에 치료가 보다 효과적이다. 예를 들어, 제2 치료가 보다 효과적이며, 예를 들어, 더 적은 제2 치료에 의해 등가의 효과가 관찰되거나, 또는 제1 치료의 부재 하에 제2 치료가 투여된 경우에 관

찰될 것보다 더 큰 정도로 제2 치료가 증상을 감소시키거나, 또는 제1 치료에 의해 유사한 상황이 관찰된다. 일부 실시양태에서, 증상 또는 장애와 관련된 다른 파라미터의 감소가 다른 것의 부재 하에 전달된 1종의 치료에 의해 관찰될 것보다 더 크도록 전달된다. 2종의 치료의 효과는 부분적으로 부가적이거나, 전체적으로 부가적이거나, 또는 부가적인 것보다 클 수 있다. 전달된 제1 치료의 효과가 제2 치료가 전달되는 경우에 여전히 검출가능하도록 전달될 수 있다.

[0917] 본원에 기재된 CAR-발현 세포 및 적어도 하나의 추가의 치료제는 동시에, 동일한 또는 개별 조성물 내에, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적 투여를 위해, 본원에 기재된 CAR-발현 세포가 먼저 투여될 수 있고, 추가의 작용제는 두 번째로 투여될 수 있거나, 투여의 순서가 역전될 수 있다.

[0918] CAR 요법 및/또는 다른 치료제, 절차 또는 양식은 장애의 활성 기간 동안, 또는 질환의 완화 또는 보다 낮은 활성 기간 동안 투여될 수 있다. CAR 요법은 장애의 다른 치료 전, 치료와 공동으로, 치료후, 또는 완화 동안 투여될 수 있다.

[0919] 조합되어 사용되는 경우에, CAR 요법 및 추가의 작용제 (예를 들어, 제2 또는 제3 작용제), 또는 모두는 개별적으로, 예를 들어, 단독요법으로서 사용되는 각각의 작용제의 양 또는 투여량보다 높거나, 낮거나, 또는 동일한 양 또는 용량으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, CAR 요법, 추가의 작용제 (예를 들어, 제2 또는 제3 작용제), 또는 모두의 투여되는 양 또는 투여량은 개별적으로, 예를 들어, 단독요법으로서 사용되는 각각의 작용제의 양 또는 투여량보다 낮다 (예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50%). 다른 실시양태에서, 목적하는 효과 (예를 들어, 암의 치료)를 일으키는 CAR 요법, 추가의 작용제 (예를 들어, 제2 또는 제3 작용제), 또는 모두의 양 또는 투여량은 동일한 치료 효과를 달성하기 위해 요구되는 개별적으로, 예를 들어, 단독요법으로서 사용되는 각각의 작용제의 양 또는 투여량보다 낮다 (예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50% 낮음).

[0920] 추가 측면에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 수술, 화학요법, 방사선, 면역억제제, 예컨대 시클로스포린, 아자티오프린, 메토타렉세이트, 미코페놀레이트, 및 FK506, 항체, 또는 다른 면역절제제, 예컨대 캄파트, 항-CD3 항체 또는 다른 항체 요법, 시토킨, 플루다라빈, 시클로스포린, FK506, 라파마이신, 미코페놀산, 스테로이드, FR901228, 시토카인, 및 조사, 펩티드 백신, 예컨대 문헌 [Izumoto et al. 2008 J Neurosurg 108:963-971]에 기재된 것과 조합되어 치료 요법에서 사용될 수 있다.

[0921] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 화학요법제와 조합되어 사용될 수 있다. 예시적인 화학요법제는 안트라시클린 (예를 들어, 독소루비신 (예를 들어, 리포솜 독소루비신)), 빈카 알칼로이드 (예를 들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈), 알킬화제 (예를 들어, 시클로포스파미드, 데카르바진, 멜팔란, 이포스파미드, 테모졸로미드), 면역 세포 항체 (예를 들어, 알렘투주맙, 겐투주맙, 리툽시맙, 오파투무맙, 토시투모맙, 브렌툽시맙), 항대사물 (예를 들어, 폴산 길항제, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 아데노신 데아미나제 억제제 (예를 들어, 플루다라빈) 포함), mTOR 억제제, TNFR 글루코코르티코이드 유도된 TNFR 관련 단백질 (GITR) 효능제, 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 아클라시노마이신 A, 글리오톡신 또는 보르테조밐); 면역조절제 예컨대 탈리도미드 또는 탈리도미드 유도체 (예를 들어, 레날리도미드)를 포함한다.

[0922] 조합 요법에 사용하기 위한 것으로 고려되는 일반적인 화학치료제는 아나스트로졸 (아리미덱스(Arimidex)®), 비칼루타미드 (카소덱스(Casodex)®), 블레오마이신 술페이트 (블레녹산(Blenoxane)®), 부숭판 (밀레란(Myleran)®), 부숭판 주사 (부숭펙스(Busulphex)®), 카페시타빈 (젤로다(Xeloda)®), N4-펜톡시카르보닐-5-데옥시-5-플루오로시티딘, 카르보플라틴 (파라플라틴(Paraplatin)®), 카르무스틴 (비아이시엔유(BiCNU)®), 클로람부실 (류케란(Leukeran)®), 시스플라틴 (플라티놀(Platinol)®), 클라드리빈 (류스타틴(Leustatin)®), 시클로포스파미드 (시토크산(Cytosan)® 또는 네오사르(Neosar)®), 시타라빈, 시토신 아라비노사이드 (시토사르-U(Cytosar-U)®), 시타라빈 리포솜 주사 (데포사이트(DepoCyt)®), 다카르바진 (디티아이씨-돔(DTIC-Dome)®), 닥티노마이신 (악티노마이신 디(Actinomycin D), 코스메간(Cosmegen)), 다우노루비신 히드로클로라이드 (세루비딘(Cerubidine)®), 다우노루비신 시트레이트 리포솜 주사 (다우녹숨(DaunoXome)®), 텍사메타손, 도세탁셀 (탁소테레(Taxotere)®), 독소루비신 히드로클로라이드 (아드리아마이신(Adriamycin)®, 루벅스(Rubex)®), 에토포시드 (베페시드(Vepesid)®), 플루다라빈 포스페이트 (플루다라(Fludara)®), 5-플루오로우라실 (아드루실(Adrucil)®, 에푸덱스(Efudex)®, 플루타미드 (유렉신(Eulexin)®), 테자시티빈, 겐시타빈 (디플루오로테옥시시티딘), 히드록시우레아 (히드레아(Hydrea)®), 이다루비신 (이다마이신(Idamycin)®, 이포스파미드 (이펙스(IFEX)®, 이리노테칸 (캄프토사르(Camptosar)®), L-아스파라기나제 (엘스파르(ELSPAR)®), 류코보린 칼슘, 멜팔란 (알케란(Alkeran)®), 6-메르캅토피린 (퓨린톨(Purinethol)®, 메토타렉세이트 (폴렉스(Folex)®, 미



톡산트론 (노반트론(Novantrone)®), 밀로타르그, 파클리탁셀 (탁솔(Taxol)®), 포에닉스 (이트륨(Yttrium)90/MX-DTPA), 펜토스타틴, 카르무스틴 이식물을 갖는 폴리페프로산 20 (글리아델(Gliadel)®), 타목시펜 시트레이트 (놀바덱스(Nolvadex)®), 테니포시드 (부몬(Vumon)®), 6-티오구아닌, 티오테파, 티라파자민 (티라존(Tirazone)®), 주사를 위한 토포테칸 히드로클로라이드 (하이캄틴(Hycamptin)®), 빈블라스틴 (벨반(Velban)®), 빈크리스틴 (온코빈(Oncovin)®), 및 비노렐빈 (나벨빈(Navelbine)®)을 포함한다.

[0923] 예시적인 알킬화제는 비제한적으로 질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 술포네이트, 니트로소우레아 및 트리아젠): 우라실 머스타드 (아미노우라실 머스타드(Aminouracil Mustard)®, 클로레타미나실(Chlorethaminacil)®, 데메틸도판(Demethylodopan)®, 데스메틸도판(Desmethylodopan)®, 해만타민(Haemanthamine)®, 노르도판(Nordopan)®, 우라실 질소 머스타드(Uracil nitrogen mustard)®, 우라실로스트(Uracillost)®, 우라실모스타자(Uracilmostaza)®, 우라무스틴(Uramustin)®, 우라무스틴(Uramustine)®, 클로르메틴 (머스타르젠(Mustargen)®), 시클로포스파미드 (시톡산®, 네오사르(Neosar)®, 클라펜(Clafen)®, 엔독산(Endoxan)®, 프로시톡스(Procytox)®, 레비문(Revimmune)™), 이포스파미드 (미톡사나(Mitoxana)®), 멜팔란 (알케란®), 클로람부실 (류케란®), 피포브로만 (아메델(Amedel)®, 베르사이트(Vercyte)®), 트리에틸렌멜라민 (헤멜(Hemel)®, 헥살렌(Hexalen)®, 헥사스타트(Hexastat)®), 트리에틸렌티오포스포아민, 테모줄로미드 (테모다르(Temodar)®), 티오테파 (티오플렉스(Thioplex)®), 부술판 (부실벡스(Busilvex)®, 밀레란®), 카르무스틴 (비아이스엔유®), 로무스틴 (세뉴(CeeNU)®), 스트렙토조신 (자노사르(Zanosar)®), 및 다카르바진 (디티아이씨-돔®)을 포함한다. 추가의 예시적인 알킬화제는 비제한적으로 옥살리플라틴 (엘록사틴(Eloxatin)®); 테모줄로미드 (테모다르® 및 테모달®); 닥티노마이신 (악티노마이신디, 코스메겐(Cosmegen)®으로도 공지됨); 멜팔란 (L-PAM, L-사르코리신, 및 페닐알라닌 머스타드, 알케란®으로도 공지됨); 알트레타민 (헥사메틸멜라민 (HMM), 헥살렌®으로도 공지됨); 카르무스틴 (비아이스엔유®); 벤다무스틴 (트레안다(Treanda)®); 부술판 (부실벡스® 및 밀레란®); 카르보플라틴 (파라플라틴®); 로무스틴 (CCNU, 세뉴®로도 공지됨); 시스플라틴 (CDDP, 플라티놀® 및 플라티놀®-AQ로도 공지됨); 클로람부실 (류케란®); 시클로포스파미드 (시톡산® 및 네오사르®); 다카르바진 (DTIC, DIC 및 이미다졸 카르복시아미드, 디티아이씨-돔®으로도 공지됨); 알트레타민 (헥사메틸멜라민 (HMM), 헥살렌®으로도 공지됨); 이포스파미드 (이펙스®); 프레드누무스틴; 프로카르바진 (마툴란(Matulane)®); 메클로레타민 (질소 머스타드, 무스틴 및 메클로로에타민 히드로클로라이드, 머스타르젠®으로도 공지됨); 스트렙토조신 (자노사르®); 티오테파 (티오포스포아미드, TESPA 및 TSPA, 티오플렉스®로도 공지됨); 시클로포스파미드 (엔독산®, 시톡산®, 네오사르®, 프로시톡스®, 레비문®); 및 벤다무스틴 HCl (트레안다®)을 포함한다.

[0924] 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 플루다라빈, 시클로포스파미드, 및/또는 리톡시맙과 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 플루다라빈, 시클로포스파미드, 및 리톡시맙 (FCR)과 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시양태에서, 대상체는 CLL을 갖는다. 예를 들어, 대상체는 염색체 17의 짧은 아암에 결실 (예를 들어, 백혈병성 세포에서 del(17p))을 갖는다. 다른 예에서, 대상체는 del(17p)을 갖지 않는다. 실시양태에서, 대상체는 이뮤노글로불린 중쇄 가변-영역 (IgV<sub>H</sub>) 유전자에서 돌연변이를 포함하는 백혈병성 세포를 포함한다. 다른 실시양태에서, 대상체는 이뮤노글로불린 중쇄 가변-영역 (IgV<sub>H</sub>) 유전자에서 돌연변이를 포함하는 백혈병성 세포를 포함하지 않는다. 실시양태에서, 플루다라빈은 약 10-50 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 10-15, 15-20, 20-25, 25-30, 30-35, 35-40, 40-45, 또는 45-50 mg/m<sup>2</sup>)의 투여량으로, 예를 들어, 정맥내로 투여된다. 실시양태에서, 시클로포스파미드는 약 200-300 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 200-225, 225-250, 250-275, 또는 275-300 mg/m<sup>2</sup>)의 투여량으로, 예를 들어, 정맥내로 투여된다. 실시양태에서, 리톡시맙은 약 400-600 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 400-450, 450-500, 500-550, 또는 550-600 mg/m<sup>2</sup>)의 투여량으로, 예를 들어, 정맥내로 투여된다.

[0925] 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 벤다무스틴 및 리톡시맙과 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시양태에서, 대상체는 CLL을 갖는다. 예를 들어, 대상체는 염색체 17의 짧은 아암에 결실 (예를 들어, 백혈병성 세포에서 del(17p))을 갖는다. 다른 예에서, 대상체는 del(17p)을 갖지 않는다. 실시양태에서, 대상체는 이뮤노글로불린 중쇄 가변-영역 (IgV<sub>H</sub>) 유전자에서 돌연변이를 포함하는 백혈병성 세포를 포함한다. 다른 실시양태에서, 대상체는 이뮤노글로불린 중쇄 가변-영역 (IgV<sub>H</sub>) 유전자에서 돌연변이를 포함하는 백혈병성 세포를 포함하지 않는다. 실시양태에서, 벤다무스틴은 약 70-110 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 70-80, 80-90, 90-100, 또는 100-110 mg/m<sup>2</sup>)의 투여량으로, 예를 들어, 정맥내로 투여된다. 실시양태에서, 리톡시맙은 약 400-600 mg/m<sup>2</sup> (예를

들어, 400-450, 450-500, 500-550, 또는 550-600 mg/m<sup>2</sup>의 투여량으로, 예를 들어, 정맥내로 투여된다.

- [0926] 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 리툭시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및/또는 코르티코스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)와 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 리툭시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손 (R-CHOP)과 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시양태에서, 대상체는 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL)을 갖는다. 실시양태에서, 대상체는 비별키 제한-단계 DLBCL을 갖는다 (예를 들어, 7 cm 미만의 크기/직경을 갖는 종양을 포함함). 실시양태에서, 대상체는 방사선으로 R-CHOP과 조합되어 치료된다. 예를 들어, 대상체는 R-CHOP (예를 들어, 1-6사이클, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6사이클의 R-CHOP)이 투여된 후, 방사선이 이어진다. 일부 경우에, 대상체는 방사선 후에 R-CHOP (예를 들어, 1-6사이클, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6사이클의 R-CHOP)이 투여된다.
- [0927] 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 에토포시드, 프레드니손, 빈크리스틴, 시클로포스파미드, 독소루비신, 및/또는 리툭시맙과 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 에토포시드, 프레드니손, 빈크리스틴, 시클로포스파미드, 독소루비신, 및 리툭시맙 (EPOCH-R)과 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 용량-조정된 EPOCH-R (DA-EPOCH-R)과 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시양태에서, 대상체는 B 세포 림프종, 예를 들어, Myc-재배열 공격성 B 세포 림프종을 갖는다.
- [0928] 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 리툭시맙 및/또는 레날리도미드와 조합되어 대상체에게 투여된다. 레날리도미드 ((RS)-3-(4-아미노-1-옥소 1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온)는 면역조절제이다. 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 리툭시맙 및 레날리도미드와 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시양태에서, 대상체는 여포성 림프종 (FL) 또는 외투 세포 림프종 (MCL)을 갖는다. 실시양태에서, 대상체는 FL을 갖고 이전에 암 요법을 사용하여 치료되지 않았다. 실시양태에서, 레날리도미드는 약 10-20 mg (예를 들어, 10-15 또는 15-20 mg)의 투여량으로, 예를 들어, 매일 투여된다. 실시양태에서, 리툭시맙은 약 350-550 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 350-375, 375-400, 400-425, 425-450, 450-475, 또는 475-500 mg/m<sup>2</sup>)의 투여량으로, 예를 들어, 정맥내로 투여된다.
- [0929] 예시적인 mTOR 억제제는 예를 들어, 템실롤리무스; 리다포롤리무스 (이전에 테포롤리무스로서 공지되어 있음, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-디히드록시-19,30-디메톡시-15,17,21,23,29,35-헥사메틸-2,3,10,14,20-펜타옥소-11,36-디옥사-4-아자트리시클로[30.3.1.0<sup>4,9</sup>] 헥사트리아콘타-16,24,26,28-테트라엔-12-일]프로필]-2-메톡시시클로헥실 디메틸포스포네이트, AP23573 및 MK8669로도 공지되어 있고, PCT 공개 번호 WO 03/064383에 기재되어 있음); 에베롤리무스 (아피니토르 (Afinitor)® 또는 RAD001); 라파마이신 (AY22989, 시롤리무스(Sirolimus)®); 시마피모드 (CAS 164301-51-3); 엠시롤리무스, (5-{2,4-비스[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-메톡시페닐)메탄올 (AZD8055); 2-아미노-8-[트랜스-4-(2-히드록시메톡시)시클로헥실]-6-(6-메톡시-3-피리디닐)-4-메틸-피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (PF04691502, CAS 1013101-36-4); 및 N<sup>2</sup>-[1,4-디옥소-4-[[4-(4-옥소-8-페닐-4H-1-벤조피란-2-일)모르폴리늄-4-일]메톡시]부틸]-L-아르기닐글리실-L-α-아스파르틸-L-세린, 내부 염 (SF1126, CAS 936487-67-1) (서열식별번호: 1262), 및 XL765를 포함한다.
- [0930] 예시적인 면역조절제는 예를 들어, 아푸투주맙 (로슈(Roche)®로부터 입수가가능함); 페그필그라스탐 (뉴라스타 (Neulasta)®); 레날리도미드 (CC-5013, 레블리미드(Revlimid)®); 탈리도미드 (탈로미드(Thalomid)®), 악티미드 (CC4047); 및 IRX-2 (인터류킨 1, 인터류킨 2, 및 인터페론 γ을 포함한 인간 시토카인의 혼합물, CAS 951209-71-5, 아이알엑스 테라퓨틱스(IRX Therapeutics)로부터 입수가가능함)을 포함한다.
- [0931] 예시적인 안트라시클린은 예를 들어, 독소루비신 (아드리아마이신® 및 루벡스®); 블레오마이신 (블레녹산®); 다우노루비신 (다우노루비신 히드로클로라이드, 다우노마이신, 및 루비도마이신 히드로클로라이드, 세루비딘®); 다우노루비신 리포솜 (다우노루비신 시트레이트 리포솜, 다우녹솜®); 미톡산트론 (DHAD, 노반트론®); 에피루비신 (엘렌스(Elence)™); 이다루비신 (이다마이신®, 이다마이신 PFS®); 미토마이신 C (뮤타마이신 (Mutamycin)®); 겔다나마이신; 헤르비마이신; 라비도마이신; 및 데스아세틸라비도마이신을 포함한다.
- [0932] 예시적인 빈카 알칼로이드는 예를 들어, 비노렐빈 타르트레이트 (나벨빈®), 빈크리스틴 (온코빈®), 및 빈데신 (엘디신(Elidisin)®); 빈블라스틴 (빈블라스틴 술페이트, 빈카류코블라스틴 및 VLB, 알카반(Alkaban)-AQ® 및

벨반®으로도 공지됨); 및 비노렐빈 (나벨빈®)을 포함한다.

- [0933] 예시적인 프로테오솜 억제제는 보르테조미 (벨케이드(Velcade)®); 카르필조미 (PX-171-007, (S)-4-메틸-N-((S)-1-(((S)-4-메틸-1-((R)-2-메틸옥시란-2-일)-1-옥소펜탄-2-일)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-2-((S)-2-(2-모르폴리노아세트아미도)-4-페닐부탄아미도)-펜탄아미드); 마리조미 (NPI-0052); 익사조미 시트레이트 (MLN-9708); 텔란조미 (CEP-18770); 및 0-메틸-N-[(2-메틸-5-티아졸릴)카르보닐]-L-세틸-0-메틸-N-[(1S)-2-[(2R)-2-메틸-2-옥시라닐]-2-옥소-1-(페닐메틸)에틸]-L-세린아미드 (ONX-0912)를 포함한다.
- [0934] 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 브렌톡시맵과 조합되어 대상체에게 투여된다. 브렌톡시맵은 항-CD30 항체 및 모노클로날 아우리스타틴 E의 항체-약물 접합체이다. 실시양태에서, 대상체는 호지킨 림프종 (HL), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 HL을 갖는다. 실시양태에서, 대상체는 CD30+ HL을 포함한다. 실시양태에서, 대상체는 자가 줄기 세포 이식 (ASCT)을 받았다. 실시양태에서, 대상체는 ASCT를 받지 않았다. 실시양태에서, 브렌톡시맵은 약 1-3 mg/kg (예를 들어, 약 1-1.5, 1.5-2, 2-2.5, 또는 2.5-3 mg/kg)의 투여량으로, 예를 들어, 정맥내로, 예를 들어, 3주마다 투여된다.
- [0935] 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 브렌톡시맵 및 다카르바진과 조합되어 또는 브렌톡시맵 및 벤다무스틴과 조합되어 대상체에게 투여된다. 다카르바진은 5-(3,3-디메틸-1-트리아제닐)이미다졸-4-카르복시아미드의 화학 명칭을 갖는 알킬화제이다. 벤다무스틴은 4-[5-[비스(2-클로로에틸)아미노]-1-메틸벤즈이미다졸-2-일]부탄산의 화학 명칭을 갖는 알킬화제이다. 실시양태에서, 대상체는 호지킨 림프종 (HL)을 갖는다. 실시양태에서, 대상체는 이전에 암 요법을 사용하여 치료되지 않았다. 실시양태에서, 대상체는 적어도 60세, 예를 들어, 60, 65, 70, 75, 80, 85세 또는 그 초과이다. 실시양태에서, 다카르바진은 약 300-450 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 300-325, 325-350, 350-375, 375-400, 400-425, 또는 425-450 mg/m<sup>2</sup>)의 투여량으로, 예를 들어, 정맥내로 투여된다. 실시양태에서, 벤다무스틴은 약 75-125 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 75-100 또는 100-125 mg/m<sup>2</sup>, 예를 들어, 약 90 mg/m<sup>2</sup>)의 투여량으로, 예를 들어, 정맥내로 투여된다. 실시양태에서, 브렌톡시맵은 약 1-3 mg/kg (예를 들어, 약 1-1.5, 1.5-2, 2-2.5, 또는 2.5-3 mg/kg)의 투여량으로, 예를 들어, 정맥내로, 예를 들어, 3주마다 투여된다.
- [0936] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 CD20 억제제, 예를 들어, 항-CD20 항체 (예를 들어, 항-CD20 단일- 또는 이중특이적 항체) 또는 그의 단편과 조합되어 대상체에게 투여된다. 예시적인 항-CD20 항체는 리툭시맵, 오파투무맵, 오크렐리주맵, 벨투주맵, 오비누투주맵, TRU-015 (트루비온 파마슈티칼스(Trubion Pharmaceuticals)), 오파라투주맵, 및 Pro131921 (제넨테크(Genentech))을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 문헌 [Lim et al. Haematologica. 95.1(2010):135-43]을 참조한다.
- [0937] 일부 실시양태에서, 항-CD20 항체는 리툭시맵을 포함한다. 리툭시맵은 예를 들어, [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/103705s53111b1.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103705s53111b1.pdf)에 기재된 바와 같은, CD20에 결합하고 CD20 발현 세포의 세포용해를 유발하는 키메라 마우스/인간 모노클로날 항체 IgG1 카파이다. 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 리툭시맵과 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시양태에서, 대상체는 CLL 또는 SLL을 갖는다.
- [0938] 일부 실시양태에서, 리툭시맵은 정맥내로, 예를 들어, 정맥내 주입으로서 투여된다. 예를 들어, 각각의 주입은 약 500-2000 mg (예를 들어, 약 500-550, 550-600, 600-650, 650-700, 700-750, 750-800, 800-850, 850-900, 900-950, 950-1000, 1000-1100, 1100-1200, 1200-1300, 1300-1400, 1400-1500, 1500-1600, 1600-1700, 1700-1800, 1800-1900, 또는 1900-2000 mg)의 리툭시맵을 제공한다. 일부 실시양태에서, 리툭시맵은 150 mg/m<sup>2</sup> 내지 750 mg/m<sup>2</sup>, 예를 들어, 약 150-175 mg/m<sup>2</sup>, 175-200 mg/m<sup>2</sup>, 200-225 mg/m<sup>2</sup>, 225-250 mg/m<sup>2</sup>, 250-300 mg/m<sup>2</sup>, 300-325 mg/m<sup>2</sup>, 325-350 mg/m<sup>2</sup>, 350-375 mg/m<sup>2</sup>, 375-400 mg/m<sup>2</sup>, 400-425 mg/m<sup>2</sup>, 425-450 mg/m<sup>2</sup>, 450-475 mg/m<sup>2</sup>, 475-500 mg/m<sup>2</sup>, 500-525 mg/m<sup>2</sup>, 525-550 mg/m<sup>2</sup>, 550-575 mg/m<sup>2</sup>, 575-600 mg/m<sup>2</sup>, 600-625 mg/m<sup>2</sup>, 625-650 mg/m<sup>2</sup>, 650-675 mg/m<sup>2</sup>, 또는 675-700 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 투여되며, 여기서 m<sup>2</sup>는 대상체의 체표면적을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 리툭시맵은 적어도 4일, 예를 들어, 4, 7, 14, 21, 28, 35일, 또는 그 초과로 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어, 리툭시맵은 적어도 0.5주, 예를 들어, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8주, 또는 그 초과로 투여 간격으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 리툭시맵은 일정 기간, 예를 들어, 적어도 2주, 예를 들어, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20주, 또는 그 초과 동안 본원에 기재된 용량 및

투여 간격으로 투여된다. 예를 들어, 리톡시맙은 치료 사이클당 총 적어도 4회 용량 (예를 들어, 치료 사이클당 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16회, 또는 그 초과 용량) 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다.

[0939] 일부 실시양태에서, 항-CD20 항체는 오파투무맙을 포함한다. 오파투무맙은 대략 149 kDa의 분자량을 갖는 항-CD20 IgG1 $\kappa$  인간 모노클로날 항체이다. 예를 들어, 오파투무맙은 트랜스제닉 마우스 및 하이브리도마 기술을 사용하여 생성되고 재조합 무린 세포주 (NS0)로부터 발현 및 정제된다. 예를 들어, [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/1253261b1.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/1253261b1.pdf); 및 임상 시험 식별자 번호 NCT01363128, NCT01515176, NCT01626352, 및 NCT01397591을 참조한다. 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 오파투무맙과 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시양태에서, 대상체는 CLL 또는 SLL을 갖는다.

[0940] 일부 실시양태에서, 오파투무맙은 정맥내 주입으로 투여된다. 예를 들어, 각각의 주입은 약 150-3000 mg (예를 들어, 약 150-200, 200-250, 250-300, 300-350, 350-400, 400-450, 450-500, 500-550, 550-600, 600-650, 650-700, 700-750, 750-800, 800-850, 850-900, 900-950, 950-1000, 1000-1200, 1200-1400, 1400-1600, 1600-1800, 1800-2000, 2000-2200, 2200-2400, 2400-2600, 2600-2800, 또는 2800-3000 mg)의 오파투무맙을 제공한다. 실시양태에서, 오파투무맙은, 예를 들어, 약 11회 용량 동안, 예를 들어, 24주 동안 약 300 mg의 출발 투여량에 이어서 2000 mg으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 오파투무맙은 적어도 4일, 예를 들어, 4, 7, 14, 21, 28, 35일, 또는 그 초과 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어, 오파투무맙은 적어도 1주, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 26, 28, 20, 22, 24, 26, 28, 30주, 또는 그 초과 투여 간격으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 오파투무맙은 일정 기간, 예를 들어, 적어도 1주, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 40, 50, 60주 또는 그 초과, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 또는 그 초과, 또는 1, 2, 3, 4, 5년 또는 그 초과 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어, 오파투무맙은 치료 사이클당 총 적어도 2회 용량 (예를 들어, 치료 사이클당 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20회, 또는 그 초과 용량) 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다.

[0941] 일부 경우에, 항-CD20 항체는 오크렐리주맙을 포함한다. 오크렐리주맙은, 예를 들어, 임상 시험 식별자 번호 NCT00077870, NCT01412333, NCT00779220, NCT00673920, NCT01194570, 및 문헌 [Kappos et al. Lancet. 19.378(2011):1779-87]에 기재된 바와 같은 인간화 항-CD20 모노클로날 항체이다.

[0942] 일부 경우에, 항-CD20 항체는 벨투주맙을 포함한다. 벨투주맙은 CD20에 대한 인간화 모노클로날 항체이다. 예를 들어, 임상 시험 식별자 번호 NCT00547066, NCT00546793, NCT01101581, 및 문헌 [Goldenberg et al. Leuk Lymphoma. 51(5)(2010):747-55]을 참조한다.

[0943] 일부 경우에, 항-CD20 항체는 GA101을 포함한다. GA101 (오비누투주맙 또는 R05072759로도 불림)은 인간화 및 글리코-조작된 항-CD20 모노클로날 항체이다. 예를 들어, 문헌 [Robak. Curr. Opin. Investig. Drugs. 10.6(2009):588-96]; 임상 시험 식별자 번호: NCT01995669, NCT01889797, NCT02229422, 및 NCT01414205; 및 [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/125486s0001b1.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125486s0001b1.pdf)를 참조한다.

[0944] 일부 경우에, 항-CD20 항체는 AME-133v를 포함한다. AME-133v (LY2469298 또는 오키라투주맙으로도 불림)는 리톡시맙과 비교하여 Fc $\gamma$ RIIIa 수용체에 대해 증가된 친화도 및 증진된 항체 의존성 세포성 세포독성 (ADCC) 활성을 갖는 CD20에 대한 인간화 IgG1 모노클로날 항체이다. 예를 들어, 문헌 [Robak et al. BioDrugs 25.1(2011):13-25; 및 Forero-Torres et al. Clin Cancer Res. 18.5(2012):1395-403]을 참조한다.

[0945] 일부 경우에, 항-CD20 항체는 PRO131921을 포함한다. PRO131921은 리톡시맙과 비교하여 Fc $\gamma$ RIIIa에 대한 보다 우수한 결합 및 증진된 ADCC를 갖도록 조작된 인간화 항-CD20 모노클로날 항체이다. 예를 들어, 문헌 [Robak et al. BioDrugs 25.1(2011):13-25; 및 Casulo et al. Clin Immunol. 154.1(2014):37-46]; 및 임상 시험 식별자 번호 NCT00452127을 참조한다.

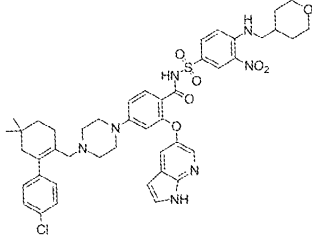
[0946] 일부 경우에, 항-CD20 항체는 TRU-015를 포함한다. TRU-015는 CD20에 대한 항체의 도메인으로부터 유래된 항-CD20 융합 단백질이다. TRU-015는 모노클로날 항체보다 작지만, Fc-매개 이펙터 기능을 보유한다. 예를 들어, 문헌 [Robak et al. BioDrugs 25.1(2011):13-25]을 참조한다. TRU-015는 인간 IgG1 힌지, CH2, 및 CH3 도메인에 연결된 항-CD20 단일-쇄 가변 단편 (scFv)을 함유하지만 CH1 및 CL 도메인은 결여되어 있다.

[0947] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-CD20 항체는 치료제, 예를 들어, 본원에 기재된 화학요법제 (예를 들어, 시톡산, 플루다라빈, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 탈메틸화제, 펩티드 백신, 항종양 항생제, 티로신 키나제 억



제제, 알킬화제, 항미세관제 또는 항유사분열제), 항알레르기제, 항오심제 (또는 항구토제), 통증 완화제, 또는 세포보호제에 접합되거나 또는 달리 결합된다.

[0948] 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 B-세포 림프종 2 (BCL-2) 억제제 (예를 들어, 베네토클락스, ABT-199 또는 GDC-0199로도 불림) 및/또는 리톡시맙과 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 베네토클락스 및 리톡시맙과 조합되어 대상체에게 투여된다. 베네토클락스는 항아포토시스 단백질, BCL-2를 억제하는 소분자이다. 베네토클락스 (4-(4-([2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸}피페라진-1-일)-N-({3-니트로-4-[(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)아미노]페닐}술포닐)-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일옥시)벤즈아미드)의 구조가 하기 제시된다.



[0949]

[0950] 실시양태에서, 대상체는 CLL을 갖는다. 실시양태에서, 대상체는 재발성 CLL을 가지며, 예를 들어, 대상체는 이전에 암 요법이 투여되었다. 실시양태에서, 베네토클락스는 약 15-600 mg (예를 들어, 15-20, 20-50, 50-75, 75-100, 100-200, 200-300, 300-400, 400-500, 또는 500-600 mg)의 투여량으로, 예를 들어, 매일 투여된다. 실시양태에서, 리톡시맙은 약 350-550 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 350-375, 375-400, 400-425, 425-450, 450-475, 또는 475-500 mg/m<sup>2</sup>)의 투여량으로, 예를 들어, 정맥내로, 예를 들어, 매일 투여된다.

[0951]

한 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR을 발현하는 세포는 Treg 세포 집단을 감소시키는 분자와 조합되어 대상체에게 투여된다. Treg 세포의 수를 감소시키는 (예를 들어, 고갈시키는) 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 CD25 고갈, 시클로포스파미드 투여, GITR 기능 조절을 포함한다. 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 분리반출술 전 또는 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 투여 전에 대상체에서 Treg 세포의 수를 감소시키는 것은 종양 미세환경에서 원치않는 면역 세포 (예를 들어, Treg)의 수를 감소시키고 대상체의 재발 위험을 감소시키는 것으로 여겨진다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR을 발현하는 세포는 GITR 표적화하고/거나 GITR 기능을 조절하는 분자, 예컨대 조절 T 세포 (Treg)를 고갈시키는 GITR 효능제 및/또는 GITR 항체와 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR을 발현하는 세포는 시클로포스파미드와 조합되어 대상체에게 투여된다. 한 실시양태에서, GITR 결합 분자 및/또는 GITR 기능을 조절하는 분자 (예를 들어, GITR 효능제 및/또는 Treg 고갈 GITR 항체)는 CAR-발현 세포의 투여 전에 투여된다. 예를 들어, 한 실시양태에서, GITR 효능제는 세포의 분리반출술 전에 투여될 수 있다. 실시양태에서, 시클로포스파미드는 CAR-발현 세포의 투여 (예를 들어, 주입 또는 재-주입) 전 또는 세포의 분리반출술 전에 대상체에게 투여된다. 실시양태에서, 대상체는 암 (예를 들어, 고형 암 또는 혈액암, 예컨대 ALL 또는 CLL)을 갖는다. 한 실시양태에서, 대상체는 CLL을 갖는다. 실시양태에서, 대상체는 ALL을 갖는다. 실시양태에서, 대상체는 고형 암, 예를 들어, 본원에 기재된 고형 암을 갖는다. 예시적인 GITR 효능제는 예를 들어, GITR 융합 단백질 및 항-GITR 항체 (예를 들어, 2가 항-GITR 항체), 예컨대, 예를 들어, 미국 특허 번호 6,111,090, 유럽 특허 번호 090505B1, 미국 특허 번호 8,586,023, PCT 공개 번호 WO 2010/003118 및 2011/090754에 기재된 GITR 융합 단백질, 또는 예를 들어 미국 특허 번호 7,025,962, 유럽 특허 번호 1947183B1, 미국 특허 번호 7,812,135, 미국 특허 번호 8,388,967, 미국 특허 번호 8,591,886, 유럽 특허 번호 EP 1866339, PCT 공개 번호 WO 2011/028683, PCT 공개 번호:WO 2013/039954, PCT 공개 번호 WO2005/007190, PCT 공개 번호 WO 2007/133822, PCT 공개 번호 WO2005/055808, PCT 공개 번호 WO 99/40196, PCT 공개 번호 WO 2001/03720, PCT 공개 번호 WO99/20758, PCT 공개 번호 WO2006/083289, PCT 공개 번호 WO 2005/115451, 미국 특허 번호 7,618,632, 및 PCT 공개 번호 WO 2011/051726에 기재된 항-GITR 항체를 포함한다.

[0952]

한 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR 발현 세포는 mTOR 억제제, 예를 들어, 본원에 기재된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파로그 예컨대 에베롤리무스와 조합되어 대상체에게 투여된다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 CAR-발현 세포 전에 투여된다. 예를 들어, 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 세포의 분리반출술 전에 투여될 수 있

다. 한 실시양태에서, 대상체는 CLL을 갖는다.

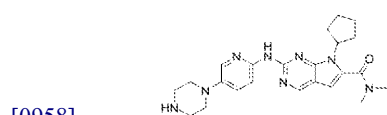
[0953] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR 발현 세포는 G1TR 효능제, 예를 들어, 본원에 기재된 G1TR 효능제와 조합되어 대상체에게 투여된다. 한 실시양태에서, G1TR 효능제는 CAR-발현 세포 전에 투여된다. 예를 들어, 한 실시양태에서, G1TR 효능제는 세포의 분리반출술 전에 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 CLL을 갖는다.

[0954] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 키나제 억제제와 조합되어 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 CDK4 억제제, 예를 들어, 본원에 기재된 CDK4 억제제, 예를 들어, CD4/6 억제제, 예컨대, 예를 들어, 6-아세틸-8-시클로펜탈-5-메틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온, 히드로클로라이드 (팔보시클립 또는 PD0332991로도 지칭됨)이다. 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 BTK 억제제, 예를 들어, 본원에 기재된 BTK 억제제, 예컨대, 예를 들어, 이브루티닙이다. 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 mTOR 억제제, 예를 들어, 본원에 기재된 mTOR 억제제, 예컨대, 예를 들어, 라파마이신, 라파마이신 유사체, OSI-027이다. mTOR 억제제는, 예를 들어, mTORC1 억제제 및/또는 mTORC2 억제제, 예를 들어, 본원에 기재된 mTORC1 억제제 및/또는 mTORC2 억제제일 수 있다. 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 MNK 억제제, 예를 들어, 본원에 기재된 MNK 억제제, 예컨대, 예를 들어, 4-아미노-5-(4-플루오로아닐리노)-피라졸로[3,4-d]피리미딘이다. MNK 억제제는, 예를 들어, MNK1a, MNK1b, MNK2a 및/또는 MNK2b 억제제일 수 있다. 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 본원에 기재된 이중 PI3K/mTOR 억제제, 예컨대, 예를 들어, PF-04695102이다.

[0955] 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 알로이신 A; 플라보피리돌 또는 HMR-1275, 2-(2-클로로페닐)-5,7-디히드록시-8-[(3S,4R)-3-히드록시-1-메틸-4-피페리딘일]-4-크로메논; 크리조티닙 (PF-02341066); 2-(2-클로로페닐)-5,7-디히드록시-8-[(2R,3S)-2-(히드록시메틸)-1-메틸-3-피롤리딘일]-4H-1-벤조피란-4-온, 히드로클로라이드 (P276-00); 1-메틸-5-[[2-[5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]-4-피리딘일]옥시]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-벤즈이미다졸-2-아민 (RAF265); 인디술람 (E7070); 로스코비틴 (CYC202); 팔보시클립 (PD0332991); 디나시클립 (SCH727965); N-[5-[[5-(tert-부틸옥사졸-2-일)메틸]티오]티아졸-2-일]피페리딘-4-카르복스아미드 (BMS 387032); 4-[[9-클로로-7-(2,6-디플루오로페닐)-5H-피리미도[5,4-d][2]벤즈아제핀-2-일]아미노]-벤조산 (MLN8054); 5-[3-(4,6-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-1H-인다졸-5-일]-N-에틸-4-메틸-3-피리딘메탄아민 (AG-024322); 4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 N-(피페리딘-4-일)아미드 (AT7519); 4-[2-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-이미다졸-5-일]-N-[4-(메틸술포닐)페닐]-2-피리미딘아민 (AZD5438); 및 XL281 (BMS908662)로부터 선택되는 CDK4 억제제이다.

[0956] 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 CDK4 억제제, 예를 들어, 팔보시클립 (PD0332991)이고, 팔보시클립은 일정 기간 동안 매일, 예를 들어, 28일 사이클의 14-21일 동안 매일, 또는 21일 사이클의 7-12일 동안 매일 약 50 mg, 60 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg (예를 들어, 75 mg, 100 mg 또는 125 mg)의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회 또는 그 초과 사이클의 팔보시클립이 투여된다.

[0957] 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 시클린-의존성 키나제 (CDK) 4 또는 6 억제제, 예를 들어, 본원에 기재된 CDK4 억제제 또는 CDK6 억제제와 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 CDK4/6 억제제 (예를 들어, CDK4 및 CDK6 둘 다를 표적화하는 억제제), 예를 들어, 본원에 기재된 CDK4/6 억제제와 조합되어 대상체에게 투여된다. 한 실시양태에서, 대상체는 MCL을 갖는다. MCL은 현행 이용 가능한 요법에 대해 불량한 반응성의, 즉 본질적으로 치유불가능한 공격성 암이다. MCL의 다수의 경우에서, 시클린 D1 (CDK4/6의 조절제)은 MCL 세포에서 발현된다 (예를 들어, 이뮤노글로불린 및 시클린 D1 유전자를 수반하는 염색체 전위로 인함). 따라서, 이론에 얽매이지는 않지만, MCL 세포는 CDK4/6 억제제에 대해 높은 특이성 (즉, 정상 면역 세포에 대해 최소 효과)으로 고도로 감수성인 것으로 여겨진다. CDK4/6 억제제 단독은 MCL을 치료하는 데 있어서 일부 효능을 갖지만, 높은 재발률을 갖는 부분적 완화만이 달성된다. 예시적인 CDK4/6 억제제는 LEE011 (리보시클립으로도 불림)이며, 그의 구조가 하기 제시된다.



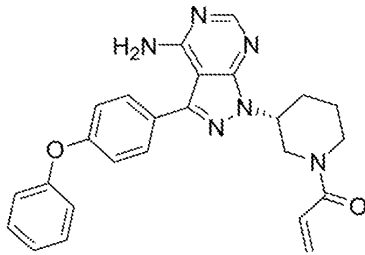
[0959] 이론에 얽매이지는 않지만, CDK4/6 억제제 (예를 들어, LEE011 또는 본원에 기재된 다른 CDK4/6 억제제)와 함께



본원에 기재된 CAR-발현 세포의 투여는, 예를 들어, CDK4/6 억제제 단독과 비교하여, 예를 들어, 더 높은 완화를 및/또는 더 낮은 재발률을 갖는 더 높은 반응성을 달성할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0960] 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 이브루티닙 (PCI-32765); GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; 및 LFM-A13으로부터 선택되는 BTK 억제제이다. 바람직한 실시양태에서, BTK 억제제는 인터류킨-2-유도성 키나제 (ITK)의 키나제 활성을 감소시키거나 또는 억제하지 않고, GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; 및 LFM-A13으로부터 선택된다.

[0961] 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 BTK 억제제, 예를 들어, 이브루티닙 (PCI-32765)이다. 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 BTK 억제제 (예를 들어, 이브루티닙)와 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 이브루티닙 (PCI-32765로도 불림)과 조합되어 대상체에게 투여된다. 이브루티닙 (1-[[3R]-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온)의 구조가 하기 제시된다.



[0962]

[0963] 실시양태에서, 대상체는 CLL, 외투 세포 림프종 (MCL), 또는 소림프구성 림프종 (SLL)을 갖는다. 예를 들어, 대상체는 염색체 17의 짧은 아암에 결실 (예를 들어, 백혈병성 세포에서 del(17p))을 갖는다. 다른 예에서, 대상체는 del(17p)을 갖지 않는다. 실시양태에서, 대상체는 재발성 CLL 또는 SLL을 가지며, 예를 들어, 대상체는 이전에 암 요법이 투여되었다 (예를 들어, 이전에 1, 2, 3, 또는 4종의 선행 암 요법을 투여받은 바 있음). 실시양태에서, 대상체는 불응성 CLL 또는 SLL을 갖는다. 다른 실시양태에서, 대상체는 여포성 림프종, 예를 들어, 재발성 또는 불응성 여포성 림프종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 이브루티닙은 약 300-600 mg/일 (예를 들어, 약 300-350, 350-400, 400-450, 450-500, 500-550, 또는 550-600 mg/일, 예를 들어, 약 420 mg/일 또는 약 560 mg/일)의 투여량으로, 예를 들어, 경구로 투여된다. 실시양태에서, 이브루티닙은 약 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 420 mg, 440 mg, 460 mg, 480 mg, 500 mg, 520 mg, 540 mg, 560 mg, 580 mg, 600 mg (예를 들어, 250 mg, 420 mg 또는 560 mg)의 용량으로 일정 기간 동안 매일, 예를 들어, 21일 사이클 동안 매일, 또는 28일 사이클 동안 매일 투여된다. 한 실시양태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 그 초과 사이클의 이브루티닙이 투여된다. 이론에 얽매이지는 않지만, 이브루티닙의 첨가는 T 세포 증식 반응을 증진시키고 T 세포를 T-헬퍼-2 (Th2)에서 T-헬퍼-1 (Th1) 표현형으로 이동시킬 수 있는 것으로 여겨진다. Th1 및 Th2는 헬퍼 T 세포의 표현형이며, Th1 대 Th2는 상이한 면역 반응 경로를 지시한다. Th1 표현형은 예를 들어, 세포, 예컨대 세포내 병원체/바이러스 또는 암성 세포를 사멸시키거나, 또는 자가면역 반응을 영속시키는 염증 유발 반응과 연관된다. Th2 표현형은 호산구 축적 및 항염증 반응과 연관된다.

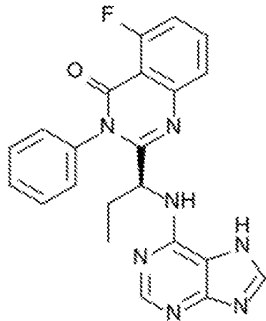
[0964] 한 실시양태에서, 키나제 억제제는: 템시롤리무스; 리다포롤리무스 (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-디히드록시-19,30-디메톡시-15,17,21,23,29,35-헥사메틸-2,3,10,14,20-펜타옥소-11,36-디옥사-4-아자트리시클로[30.3.1.0<sup>4,9</sup>]헥사트리아콘타-16,24,26,28-테트라엔-12-일]프로필]-2-메톡시시클로헥실 디메틸포스포네이트, AP23573 및 MK8669로도 공지됨; 에베롤리무스 (RAD001); 라파마이신 (AY22989); 세마피모드; (5-{2,4-비스[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-메톡시페닐)메탄올 (AZD8055); 2-아미노-8-[트랜스-4-(2-히드록시에톡시)시클로헥실]-6-(6-메톡시-3-피리디닐)-4-메틸-피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (PF04691502); 및 N<sup>2</sup>-[1,4-디옥소-4-[[4-(4-옥소-8-페닐-4H-1-벤조피란-2-일)모르폴리늄-4-일]메톡시]부틸]-L-아르기닐글리실-L-α-아스파르틸-L-세린-, 내부 염 (SF1126) (서열식별번호: 1262); 및 XL765로부터 선택되는 mTOR 억제제이다.

[0965] 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신이고, 라파마이신은 약 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg (예를 들어, 6 mg)의 용량으로 일정 기간 동안 매일, 예를 들어, 21일 사이클 동안 매일, 또는 28일 사이클 동안 매일 투여된다. 한 실시양태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,

11, 12 또는 그 초과 사이클의 라파마이신이 투여된다. 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 mTOR 억제제, 예를 들어, 에베롤리무스이고 에베롤리무스는 약 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg (예를 들어, 10 mg)의 용량으로 일정 기간 동안 매일, 예를 들어, 28 일 사이클 동안 매일 투여된다. 한 실시양태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 그 초과 사이클의 에베롤리무스가 투여된다.

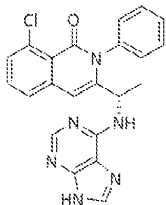
[0966] 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 CGP052088; 4-아미노-3-(p-플루오로페닐아미노)-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (CGP57380); 세르코스포라미드; ETC-1780445-2; 및 4-아미노-5-(4-플루오로아닐리노)-피라졸로[3,4-d]피리미딘 으로부터 선택되는 MNK 억제제이다.

[0967] 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K) 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 PI3K 억제제, 예를 들어, 이텔라리십 또는 두벨리십) 및/또는 리톡시맙과 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 이텔라리십 및 리톡시맙과 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 두벨리십 및 리톡시맙과 조합되어 대상체에게 투여된다. 이텔라리십 (GS-1101 또는 CAL-101로도 불림; 길리아드(Gilead))은 PI3K의 델타 이소형을 차단하는 소분자이다. 이텔라리십 (5-플루오로-3-페닐-2-[(1S)-1-(7H-퓨린-6-일아미노)프로필]-4(3H)-퀴나졸리논)의 구조가 하기 제시된다.



[0968]

[0969] 두벨리십 (IPI-145로도 불림; 인피니티 파마슈티칼스(Infinity Pharmaceuticals) 및 아브비(Abbvie))은 PI3K- $\delta$ ,  $\gamma$ 를 차단하는 소분자이다. 두벨리십 (8-클로로-2-페닐-3-[(1S)-1-(9H-퓨린-6-일아미노)에틸]-1(2H)-이소퀴 놀리논)의 구조가 하기 제시된다.



[0970]

[0971] 실시양태에서, 대상체는 CLL을 갖는다. 실시양태에서, 대상체는 재발성 CLL을 가지며, 예를 들어, 대상체는 이전에 암 요법이 투여되었다 (예를 들어, 이전에 항-CD20 항체가 투여되었거나, 또는 이전에 이브루티닙이 투여 되었음). 예를 들어, 대상체는 염색체 17의 짧은 아암에 결실 (예를 들어, 백혈병성 세포에서 del(17p))을 갖 는다. 다른 예에서, 대상체는 del(17p)을 갖지 않는다. 실시양태에서, 대상체는 이뮤노글로불린 중쇄 가변-영 역 (IgV<sub>H</sub>) 유전자에서 돌연변이를 포함하는 백혈병성 세포를 포함한다. 다른 실시양태에서, 대상체는 이뮤노글 로불린 중쇄 가변-영역 (IgV<sub>H</sub>) 유전자에서 돌연변이를 포함하는 백혈병성 세포를 포함하지 않는다. 실시양태에 서, 대상체는 염색체 11의 긴 아암에 결실 (del(11q))을 갖는다. 다른 실시양태에서, 대상체는 del(11q)을 갖 지 않는다. 실시양태에서, 이텔라리십은 약 100-400 mg (예를 들어, 100-125, 125-150, 150-175, 175-200, 200-225, 225-250, 250-275, 275-300, 325-350, 350-375, 또는 375-400 mg)의 투여량으로, 예를 들어, BID 투 여된다. 실시양태에서, 두벨리십은 약 15-100 mg (예를 들어, 약 15-25, 25-50, 50-75, 또는 75-100 mg)의 투 여량으로, 예를 들어, 1일 2회 투여된다. 실시양태에서, 리톡시맙은 약 350-550 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 350-375, 375-400, 400-425, 425-450, 450-475, 또는 475-500 mg/m<sup>2</sup>)의 투여량으로, 예를 들어, 정맥내로 투여된다.

[0972] 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 2-아미노-8-[트랜스-4-(2-히드록시에톡시)시클로헥실]-6-(6-메톡시-3-피리디

닐)-4-메틸-피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (PF-04691502); N-[4-[[4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]카르보닐]페닐]-N'-[4-(4,6-디-4-모르폴리닐-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 (PF-05212384, PKI-587); 2-메틸-2-{4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]페닐}프로판니트릴 (BEZ-235); 아피톨리십 (GDC-0980, RG7422); 2,4-디플루오로-N-{2-(메틸옥시)-5-[4-(4-피리다지닐)-6-퀴놀리닐]-3-피리디닐}벤젠술폰아미드 (GSK2126458); 8-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-메틸-1-(4-(피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2(3H)-온 말레산 (NVP-BGT226); 3-[4-(4-모르폴리닐피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-2-일)페놀 (PI-103); 5-(9-이소프로필-8-메틸-2-모르폴리노-9H-퓨린-6-일)피리미딘-2-아민 (VS-5584, SB2343); 및 N-[2-[(3,5-디메톡시페닐)아미노]퀴놀살린-3-일]-4-[(4-메틸-3-메톡시페닐)카르보닐]아미노페닐술폰아미드 (XL765)로부터 선택되는 이중 포스포티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 및 mTOR 억제제이다.

[0973] 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 역형성 림프종 키나제 (ALK) 억제제와 조합되어 대상체에게 투여된다. 예시적인 ALK 키나제는 크리조티닙 (화이자(Pfizer)), 세리티닙 (노파르티스(Novartis)), 알렉티닙 (췌가이(Chugai)), 브리가티닙 (AP26113으로도 불림; 아리아드(Ariad)), 엔트렉티닙 (이그니타(Ignyta)), PF-06463922 (화이자), TSR-011 (테사로(Tesaro)) (예를 들어, 임상 시험 식별자 번호 NCT02048488 참조), CEP-37440 (테바(Teva)), 및 X-396 (엑스커버리(Xcovery))를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 고형 암, 예를 들어, 본원에 기재된 고형 암, 예를 들어, 폐암을 갖는다.

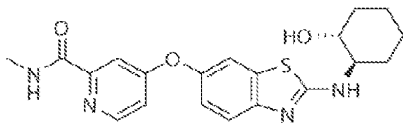
[0974] 크리조티닙의 화학 명칭은 3-[(1R)-1-(2,6-디클로로-3-플루오로페닐)에톡시]-5-(1-피페리딘-4-일피라졸-4-일)피리딘-2-아민이다. 세리티닙의 화학 명칭은 5-클로로-N<sup>2</sup>-[2-이소프로폭시-5-메틸-4-(4-피페리디닐)페닐]-N<sup>4</sup>-[2-(이소프로필술폰)페닐]-2,4-피리미딘디아민이다. 알렉티닙의 화학 명칭은 9-에틸-6,6-디메틸-8-(4-모르폴리노피페리딘-1-일)-11-옥소-6,11-디히드로-5H-벤조[b]카르바졸-3-카르보니트릴이다. 브리가티닙의 화학 명칭은 5-클로로-N<sup>2</sup>-{4-[4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]-2-메톡시페닐}-N<sup>4</sup>-[2-(디메틸포스포릴)페닐]-2,4-피리미딘디아민이다. 엔트렉티닙의 화학 명칭은 N-(5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)벤즈아미드이다. PF-06463922의 화학 명칭은 (10R)-7-아미노-12-플루오로-2,10,16-트리메틸-15-옥소-10,15,16,17-테트라히드로-2H-8,4-(메테노)피라졸로[4,3-h][2,5,11]-벤조사디아자시클로테트라데신-3-카르보니트릴이다. CEP-37440의 화학 구조는 (S)-2-((5-클로로-2-((6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-메톡시-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드이다. X-396의 화학 명칭은 (R)-6-아미노-5-(1-(2,6-디클로로-3-플루오로페닐)에톡시)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)페닐)피리다진-3-카르복사미드이다.

[0975] 칼슘 의존성 포스포타제 칼시뉴린을 억제하거나 (시클로스포린 및 FK506) 또는 성장 인자 유도 신호전달을 위해 중요한 p70S6 키나제를 억제하는 (라파마이신) (Liu et al., Cell 66:807-815, 1991; Henderson et al., Immun. 73:316-321, 1991; Bierer et al., Curr. Opin. Immun. 5:763-773, 1993) 약물이 또한 사용될 수 있다. 추가 측면에서, 본 발명의 세포 조성물은 골수 이식, 화학요법제 예컨대, 플루다라빈을 사용하는 T 세포 절제 요법, 외부-빔 방사선 요법 (XRT), 시클로포스파미드, 및/또는 항체 예컨대 OKT3 또는 캄파트와 함께 (예를 들어, 그 전에, 동시에 또는 그 후에) 환자에게 투여될 수 있다. 한 측면에서, 본 발명의 세포 조성물은 B-세포 절제 요법, 예컨대 CD20과 반응하는 작용제, 예를 들어, 리툭산 후에 투여된다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 대상체는 고용량 화학요법으로의 표준 치료에 이어 말초 혈액 줄기 세포 이식을 받을 수 있다. 특정 실시양태에서, 이식 후에, 대상체는 본 발명의 확장된 면역 세포의 주입을 받는다. 추가의 실시양태에서, 확장된 세포는 수술 전 또는 후에 투여된다.

[0976] 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 인돌아민 2,3-디옥시게나제 (IDO) 억제제와 조합되어 대상체에게 투여된다. IDO는 아미노산, L-트립토판의 키누레닌으로의 분해를 촉매하는 효소이다. 많은 암, 예를 들어, 전립선암, 결장직장암, 췌장암, 자궁경부암, 위암, 난소암, 두부암, 및 폐암이 IDO를 과다발현한다. pDC, 대식세포, 및 수지상 세포 (DC)는 IDO를 발현할 수 있다. 이론에 얽매이지는 않지만, L-트립토판의 감소 (예를 들어, IDO에 의해 촉매됨)는 T-세포 무반응 및 아포토시스를 유도함으로써 면역억제 환경을 일으키는 것으로 여겨진다. 따라서, 이론에 얽매이지는 않지만, IDO 억제제는, 예를 들어, CAR-발현 면역 세포의 억제 또는 사멸을 감소시킴으로써 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 효능을 증진시킬 수 있는 것으로 여겨진다. 실시양태에서, 대상체는 고형 종양, 예를 들어, 본원에 기재된 고형 종양, 예를 들어, 전립선암, 결장직장암, 췌장암, 자궁경부암, 위암, 난소암, 두부암, 또는 폐암을 갖는다. IDO의 예시적인 억제제는 1-메틸-트립토판, 인독시모드 (뉴링크 제네틱스(NewLink Genetics)) (예를 들어, 임상 시험 식별자 번호 NCT01191216;

NCT01792050 참조), 및 INCB024360 (인사이트 코퍼레이션(Incyte Corp.)) (예를 들어, 임상 시험 식별자 번호 NCT01604889; NCT01685255 참조)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0977] 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 골수-유래 억제자 세포 (MDSC)의 조정제와 조합되어 대상체에게 투여된다. MDSC는 많은 고형 종양의 주변 및 종양 부위에 축적된다. 이들 세포는 T 세포 반응을 억제함으로써, CAR-발현 세포 요법의 효능을 방해한다. 이론에 얽매이지는 않지만, MDSC 조정제의 투여는 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 효능을 증진시키는 것으로 여겨진다. 한 실시양태에서, 대상체는 고형 종양, 예를 들어, 본원에 기재된 고형 종양, 예를 들어, 교모세포종을 갖는다. MDSC의 예시적인 조정제는 MCS110 및 BLZ945를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. MCS110은 대식세포 콜로니-자극 인자 (M-CSF)에 대한 모노클로날 항체 (mAb)이다. 예를 들어, 임상 시험 식별자 번호 NCT00757757을 참조한다. BLZ945는 콜로니 자극 인자 1 수용체 (CSF1R)의 소분자 억제제이다. 예를 들어, 문헌 [Pyonteck et al. Nat. Med. 19(2013):1264-72]을 참조한다. BLZ945의 구조가 하기 제시된다.



[0978]

[0979] 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 CD19 CART 세포 (예를 들어, WO2012/079000 (본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은, 예를 들어, CTL019)와 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시양태에서, 대상체는 CD19+ 림프종, 예를 들어, CD19+ 비-호지킨 림프종 (NHL), CD19+ FL, 또는 CD19+ DLBCL을 갖는다. 실시양태에서, 대상체는 재발성 또는 불응성 CD19+ 림프종을 갖는다. 실시양태에서, 림프구고갈 화학요법은 CD19 CART 세포의 투여 (예를 들어, 주입) 전에, 그와 공동으로, 또는 그 후에 대상체에게 투여된다. 한 예에서, 림프구고갈 화학요법은 CD19 CART 세포의 투여 전에 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 림프구고갈 화학요법은 CD19 CART 세포 주입의 1-4일 (예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4일) 전에 종료된다. 실시양태에서, CD19 CART 세포의 다중 용량은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같이 투여된다. 예를 들어, 단일 용량은 약  $5 \times 10^8$  개의 CD19 CART 세포를 포함한다. 실시양태에서, 림프구고갈 화학요법은 본원에 기재된 CAR-발현 세포, 예를 들어, 비-CD19 CAR-발현 세포의 투여 (예를 들어, 주입) 전에, 그와 공동으로, 또는 그 후에 대상체에게 투여된다. 실시양태에서, CD19 CART는 비-CD19 CAR-발현 세포, 예를 들어, 본원에 기재된 비-CD19 CAR-발현 세포의 투여 (예를 들어, 주입) 전에, 그와 공동으로, 또는 그 후에 대상체에게 투여된다.

[0980] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 인터류킨-15 (IL-15) 폴리펩티드, 인터류킨-15 수용체 알파 (IL-15Ra) 폴리펩티드, 또는 IL-15 폴리펩티드 및 IL-15Ra 폴리펩티드 둘 다의 조합 예를 들어, hetIL-15 (애드문 테라퓨틱스, 엘엘씨(Admune Therapeutics, LLC))와 조합되어 대상체에게 투여된다. hetIL-15는 IL-15 및 IL-15Ra의 이중이량체 비-공유 복합체이다. hetIL-15는, 예를 들어, U.S. 8,124,084, U.S. 2012/0177598, U.S. 2009/0082299, U.S. 2012/0141413, 및 U.S. 2011/0081311 (본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다. 실시양태에서, het-IL-15는 피하로 투여된다. 실시양태에서, 대상체는 암, 예를 들어, 고형 암, 예를 들어, 흑색 종 또는 결장암을 갖는다. 실시양태에서, 대상체는 전이성 암을 갖는다.

[0981] 한 실시양태에서, 대상체는 CAR-발현 세포의 투여와 연관된 부작용을 감소 또는 호전시키는 작용제가 투여될 수 있다. CAR-발현 세포의 투여와 연관된 부작용은 CRS, 및 대식세포 활성화 증후군 (MAS)으로도 칭해지는 혈구포식성 림프조직구성식증 (HLH)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. CRS의 증상은 고열, 오심, 일시적 저혈압, 저산소증 등을 포함한다. CRS는 임상적 체질 징후 및 증상 예컨대 열, 피로, 식욕부진, 근육통, 관절통, 오심, 구토, 및 두통을 포함할 수 있다. CRS는 임상적 피부 징후 및 증상 예컨대 발진을 포함할 수 있다. CRS는 임상적 위장 징후 및 증상 예컨대 오심, 구토 및 설사를 포함할 수 있다. CRS는 임상적 호흡 징후 및 증상 예컨대 빈호흡 및 저산소혈증을 포함할 수 있다. CRS는 임상적 심혈관 징후 및 증상 예컨대 빈맥, 확대된 맥압, 저혈압, 증가된 심장 박출량 (초기) 및 잠재적으로 저하된 심장 박출량 (후기)을 포함할 수 있다. CRS는 임상적 응고 징후 및 증상 예컨대 상승된 d-이량체, 출혈의 존재 또는 부재 하의 저섬유소원혈증을 포함할 수 있다. CRS는 임상적 신장 징후 및 증상 예컨대 질소혈증을 포함할 수 있다. CRS는 임상적 간 징후 및 증상 예컨대 트랜스아미네이스 및 고빌리루빈혈증을 포함할 수 있다. CRS는 임상 신경계 징후 및 증상 예컨대 두통, 정신 상태 변화, 혼동, 섬망, 단어 찾기 곤란 또는 명백한 실어증, 환각, 진전, 겨냥이상, 변경된 보행, 및 발작을 포함할 수 있다.

[0982] 따라서, 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 CAR-발현 세포를 대상체에게 투여하고 CAR-발현 세포를 사용한 치



료로부터 생성되는 상승된 수준의 가용성 인자를 관리하기 위해 하나 이상의 작용제를 추가로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 대상체에서 상승되는 가용성 인자는 IFN- $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , IL-2 및 IL-6 중 하나 이상이다. 한 실시양태에서, 대상체에서 상승되는 인자는 IL-1, GM-CSF, IL-10, IL-8, IL-5 및 프랙탈카인 중 하나 이상이다. 따라서, 이러한 부작용을 치료하기 위해 투여되는 작용제는 이들 가용성 인자 중 하나 이상을 중화시키는 작용제일 수 있다. 한 실시양태에서, 이들 가용성 형태 중 하나 이상을 중화시키는 작용제는 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다. 이러한 작용제의 예는 스테로이드 (예를 들어, 코르티코스테로이드), TNF  $\alpha$ 의 억제제, 및 IL-6의 억제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. TNF  $\alpha$  억제제의 예는 항-TNF  $\alpha$  항체 분자 예컨대, 인플릭시맙, 아달리무맙, 세르톨리주맙 페골, 및 골리무맙이다. TNF  $\alpha$  억제제의 또 다른 예는 융합 단백질 예컨대 에타네르셉트이다. TNF  $\alpha$ 의 소분자 억제제는 크산틴 유도체 (예를 들어 펜톡시필린) 및 부프로피온을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. IL-6 억제제의 예는 항-IL-6 항체 분자 또는 항-IL-6 수용체 항체 분자 예컨대 토실리주맙 (toc), 사릴루맙, 엘실리모맙, CNTO 328, ALD518/BMS-945429, CNTO 136, CPSI-2364, CDP6038, VX30, ARGX-109, FE301, 및 FM101이다. 한 실시양태에서, 항-IL-6 수용체 항체 분자는 토실리주맙이다. IL-1R 기반 억제제의 예는 아나킨라이다.

[0983] 한 실시양태에서, 대상체는 CAR-발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제가 투여될 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 작용제는 억제 분자를 억제하는 작용제일 수 있다. 억제 분자, 예를 들어, 프로그램화된 사멸 1 (PD1)은, 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 반응을 일으키는 CAR-발현 세포의 능력을 감소시킬 수 있다. 억제 분자의 예는 PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGF 베타를 포함한다. 예를 들어, DNA, RNA 또는 단백질 수준에서의 억제에 의한 억제 분자의 억제는 CAR-발현 세포 성능을 최적화할 수 있다. 실시양태에서, 억제 핵산, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어, dsRNA, 예를 들어, siRNA 또는 shRNA, 클러스터링된 규칙적 간격의 짧은 회문식 반복부 (CRISPR), 전사-활성화제 유사 이펙터 뉴클레아제 (TALEN), 또는 아연 핑거 엔도뉴클레아제 (ZFN)와 같은 억제 핵산이 CAR-발현 세포에서 억제 분자의 발현을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 억제제는 shRNA이다. 한 실시양태에서, 억제 분자는 CAR-발현 세포 내에서 억제된다. 이들 실시양태에서, 억제 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자는 CAR의 성분, 예를 들어, 모든 성분을 코딩하는 핵산에 연결된다. 한 실시양태에서, 억제 신호의 억제제는, 예를 들어, 억제 분자에 결합하는 항체 또는 항체 단편일 수 있다. 예를 들어, 작용제는 PD1, PD-L1, PD-L2 또는 CTLA4 (예를 들어, 이필리무맙 (MDX-010 및 MDX-101로도 지칭되고, 예르보이(Yervoy)®로서 시판됨; 브리스톨-마이어스 스킵(Bristol-Myers Squibb)); 트레멜리무맙 (화이자로부터 입수가 가능한 IgG2 모노클로날 항체, 이전에 티실리무맙, CP-675,206으로 공지됨))에 결합하는 항체 또는 항체 단편일 수 있다. 한 실시양태에서, 작용제는 TIM3에 결합하는 항체 또는 항체 단편이다. 한 실시양태에서, 작용제는 CEACAM (CEACAM-1, CEACAM-3, 및/또는 CEACAM-5)에 결합하는 항체 또는 항체 단편이다. 한 실시양태에서, 작용제는 LAG3에 결합하는 항체 또는 항체 단편이다.

[0984] PD-1은 CD28, CTLA-4, ICOS, 및 BTLA를 또한 포함하는 CD28 패밀리의 수용체의 억제 구성원이다. PD-1은 활성화된 B 세포, T 세포 및 골수 세포 상에서 발현된다 (Agata et al. 1996 Int. Immunol 8:765-75). PD-1에 대한 2개의 리간드, PD-L1 및 PD-L2는 PD-1에의 결합 시 T 세포 활성화를 하향조절하는 것으로 밝혀졌다 (Freeman et al. 2000 J Exp Med 192:1027-34; Latchman et al. 2001 Nat Immunol 2:261-8; Carter et al. 2002 Eur J Immunol 32:634-43). PD-L1은 인간 암에서 풍부하다 (Dong et al. 2003 J Mol Med 81:281-7; Blank et al. 2005 Cancer Immunol. Immunother 54:307-314; Konishi et al. 2004 Clin Cancer Res 10:5094). 면역 억제는 PD-L1과 PD-1의 국부 상호작용을 억제함으로써 역전될 수 있다. PD-1, PD-L1 및 PD-L2의 항체, 항체 단편, 및 다른 억제제는 관련 기술분야에서 입수가 가능하고 본원에 기재된 본 발명의 CAR과 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, 니볼루맙 (BMS-936558 또는 MDX1106으로도 지칭됨; 브리스톨-마이어스 스킵)은 PD-1을 특이적으로 차단하는 완전 인간 IgG4 모노클로날 항체이다. 니볼루맙 (클론 5C4) 및 PD-1에 특이적으로 결합하는 다른 인간 모노클로날 항체는 US 8,008,449 및 W02006/121168에 개시되어 있다. 피딜리주맙 (CT-011; 큐어 테크(Cure Tech))은 PD-1에 결합하는 인간화 IgG1k 모노클로날 항체이다. 피딜리주맙 및 다른 인간화 항-PD-1 모노클로날 항체는 W02009/101611에 개시되어 있다. 램브롤리주맙 (이전에 램브롤리주맙으로 공지되어 있고, MK03475로도 지칭됨; 머크(Merck))은 PD-1에 결합하는 인간화 IgG4 모노클로날 항체이다. 램브롤리주맙 및 다른 인간화 항-PD-1 항체는 US 8,354,509 및 W02009/114335에 개시되어 있다. MEDI4736 (메드이뮤(Medimmune))은 PD1에 결합하는 인간 모노클로날 항체이고, PD1과의 리간드의 상호작용을 억제한다. MDPL3280A (제넨테크/로슈)는 PD-L1에 결합하는 인간 Fc 최적화된 IgG1 모노클로날 항체이다. MDPL3280A 및 PD-L1에 대한 다른 인간 모노클로날 항체는 미국 특허 번호 7,943,743 및 미국 공개 번호 20120039906에 개시되어 있다. 다른 항-PD-L1 결합체는 YW243.55.S70 (중쇄 및 경쇄 가변 영역은 W02010/077634의 서열식별번호: 20 및 21에 제시되어 있음) 및 MDX-1

105 (BMS-936559로도 지칭되고, 예를 들어, WO2007/005874에 개시된 항-PD-L1 결합제)를 포함한다. AMP-224 (B7-DCIg; 암플리문(Amplimmune); 예를 들어, WO2010/027827 및 WO2011/066342에 개시되어 있음)는 PD-1과 B7-H1 사이의 상호작용을 차단하는 PD-L2 Fc 융합 가용성 수용체이다. 다른 항-PD1 항체는 AMP 514 (암플리문), 특히 예를 들어, US 8,609,089, US 2010028330, 및/또는 US 20120114649에 개시된 항-PD1 항체를 포함한다.

[0985] TIM-3 (T 세포 이뮤노글로불린-3)은 또한, 특히 IFN- $\gamma$ -분비 CD4<sup>+</sup> T 헬퍼 1 및 CD8<sup>+</sup> T 세포독성 1 세포에서 T 세포 기능을 음성적으로 조절하고, T 세포 소진에서 중요한 역할을 한다. TIM3과 그의 리간드, 예를 들어, 갈렉틴-9 (Ga19), 포스포티딜세린 (PS), 및 HMGB1 사이의 상호작용의 억제제 면역 반응을 증가시킬 수 있다. TIM3 및 그의 리간드의 항체, 항체 단편, 및 다른 억제제는 관련 기술분야에서 입수가가능하고 본원에 기재된 CD19 CAR과 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, TIM3을 표적화하는 항체, 항체 단편, 소분자, 또는 펩티드 억제제는 TIM3의 IgV 도메인에 결합하여, 그의 리간드와의 상호작용을 억제한다. TIM3을 억제하는 항체 및 펩티드는 WO2013/006490 및 US20100247521에 개시되어 있다. 다른 항-TIM3 항체는 인간화 버전의 RMT3-23 (문헌 [Ngiow et al., 2011, Cancer Res, 71:3540-3551]에 개시되어 있음), 및 클론 8B.2C12 (문헌 [Monney et al., 2002, Nature, 415:536-541]에 개시되어 있음)를 포함한다. TIM3 및 PD-1을 억제하는 이중-특이적 항체는 US20130156774에 개시되어 있다.

[0986] 다른 실시양태에서, CAR-발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제는 CEACAM 억제제 (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3, 및/또는 CEACAM-5 억제제)이다. 한 실시양태에서, CEACAM의 억제제는 항-CEACAM 항체 분자이다. 예시적인 항-CEACAM-1 항체는 WO 2010/125571, WO 2013/082366 WO 2014/059251 및 WO 2014/022332에 기재되어 있으며, 예를 들어, US 2004/0047858, US 7,132,255 및 WO 99/052552에 기재된 바와 같은, 예를 들어, 모노클로날 항체 34B1, 26H7, 및 5F4; 또는 그의 재조합 형태이다. 다른 실시양태에서, 항-CEACAM 항체는, 예를 들어, 문헌 [Zheng et al. *PLoS One*. 2010 Sep 2;5(9). pii: e12529 (DOI:10.1371/journal.pone.0021146)]에 기재된 바와 같이 CEACAM-5에 결합하거나, 또는, 예를 들어, WO 2013/054331 및 US 2014/0271618에 기재된 바와 같이 CEACAM-1 및 CEACAM-5와 교차반응한다.

[0987] 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 암배아성 항원 세포 부착 분자 (CEACAM), 예컨대 CEACAM-1 및 CEACAM-5는 적어도 부분적으로, 항종양 면역 반응의 억제를 매개하는 것으로 여겨진다 (예를 들어, 문헌 [Markel et al. *J Immunol*. 2002 Mar 15;168(6):2803-10; Markel et al. *J Immunol*. 2006 Nov 1;177(9):6062-71; Markel et al. *Immunology*. 2009 Feb;126(2):186-200; Markel et al. *Cancer Immunol Immunother*. 2010 Feb;59(2):215-30; Ortenberg et al. *Mol Cancer Ther*. 2012 Jun;11(6):1300-10; Stern et al. *J Immunol*. 2005 Jun 1;174(11):6692-701; Zheng et al. *PLoS One*. 2010 Sep 2;5(9). pii: e12529] 참조). 예를 들어, CEACAM-1은 TIM-3에 대한 이중친화성 리간드로서 및 TIM-3-매개 T 세포 관용 및 소진에서 역할을 하는 것으로서 기재되었다 (예를 들어, WO 2014/022332; 문헌 [Huang, et al. (2014) *Nature* doi:10.1038/nature13848] 참조). 실시양태에서, CEACAM-1 및 TIM-3의 공동-차단은 이중이식편 결장직장암 모델에서 항종양 면역 반응을 증진시키는 것으로 밝혀졌다 (예를 들어, WO 2014/022332; 상기 문헌 [Huang, et al. (2014)] 참조). 다른 실시양태에서, CEACAM-1 및 PD-1의 공동-차단은, 예를 들어, WO 2014/059251에 기재된 바와 같이 T 세포 관용을 감소시킨다. 따라서, CEACAM 억제제는 본원에 기재된 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-PD-1 및/또는 항-TIM-3 억제제)와 함께 사용되어 암, 예를 들어, 흑색종, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암, 결장암, 난소암, 및 본원에 기재된 바와 같은 다른 암에 대한 면역 반응을 증진시킬 수 있다.

[0988] LAG-3 (림프구 활성화 유전자-3 또는 CD223)은 CD8<sup>+</sup> T 세포 소진에서 역할을 하는 것으로 밝혀진, 활성화된 T 세포 및 B 세포 상에서 발현되는 세포 표면 분자이다. LAG-3 및 그의 리간드의 항체, 항체 단편, 및 다른 억제제는 관련 기술분야에서 입수가가능하고 본원에 기재된 CD19 CAR과 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, BMS-986016 (브리스톨-마이어스 스킵)은 LAG3을 표적화하는 모노클로날 항체이다. IMP701 (이뮤텡(Immutep))은 길항제 LAG-3 항체이고 IMP731 (이뮤텡 및 글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline))은 고갈 LAG-3 항체이다. 다른 LAG-3 억제제는, MHC 부류 II 분자에 결합하고 항원 제시 세포 (APC)를 활성화시키는 LAG3의 가용성 부분 및 Ig의 재조합 융합 단백질인 IMP321 (이뮤텡)을 포함한다. 다른 항체는, 예를 들어, WO2010/019570에 개시되어 있다.

[0989] 일부 실시양태에서, CAR-발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제는, 예를 들어, 제1 도메인 및 제2 도메인을 포함하는 융합 단백질일 수 있으며, 여기서 제1 도메인은 억제 분자, 또는 그의 단편이고, 제2 도메인은 양성 신호와 연관된 폴리펩티드, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 양성 신호와 연관된 폴리펩티드는 CD28, CD27, ICOS의 공동자극 도메인, 예를 들어, CD28, CD27 및/또는 ICOS의 세포내 신호전달 도메인, 및/또는, 예를 들어, 본원에 기재된, 예를 들어, CD3 제타



의 1차 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 융합 단백질은 CAR을 발현한 동일한 세포에 의해 발현된다. 또 다른 실시양태에서, 융합 단백질은 본 발명의 CAR을 발현하지 않는 세포, 예를 들어, T 세포에 의해 발현된다.

[0990] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제는 miR-17-92이다.

[0991] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR의 활성을 증진시키는 작용제는 시토카인이다. 시토카인은 T 세포 확장, 분화, 생존, 및 항상성과 관련된 중요한 기능을 갖는다. 본원에 기재된 CAR-발현 세포를 받는 대상체에게 투여될 수 있는 시토카인은 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-18, 및 IL-21, 또는 그의 조합을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 투여되는 시토카인은 IL-7, IL-15, 또는 IL-21, 또는 그의 조합이다. 시토카인은 1일에 1회, 또는 1일에 1회 초과, 예를 들어, 1일에 2회, 1일에 3회, 또는 1일에 4회 투여될 수 있다. 시토카인은 1일 초과 동안 투여될 수 있으며, 예를 들어, 시토카인은 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 또는 4주 동안 투여된다. 예를 들어, 시토카인은 7일 동안 1일에 1회 투여된다.

[0992] 실시양태에서, 시토카인은 CAR-발현 T 세포와 조합되어 투여된다. 시토카인은 CAR-발현 T 세포와 동시에 또는 공동으로 투여, 예를 들어, 동일한 날에 투여될 수 있다. 시토카인은 CAR-발현 T 세포와 동일한 제약 조성물 내에 제조될 수 있거나, 또는 개별 제약 조성물로 제조될 수 있다. 대안적으로, 시토카인은 CAR-발현 T 세포의 투여 직후, 예를 들어, CAR-발현 T 세포의 투여 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일 후에 투여될 수 있다. 시토카인이 1일 초과에 걸쳐 이루어지는 투여 요법으로 투여되는 실시양태에서, 시토카인 투여 요법의 제1일은 CAR-발현 T 세포로의 투여와 동일한 날일 수 있거나, 또는 시토카인 투여 요법의 제1일은 CAR-발현 T 세포의 투여 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일 후일 수 있다. 한 실시양태에서, 제1일에 CAR-발현 T 세포가 대상체에게 투여되고, 제2일에 시토카인이 다음 7일 동안 1일에 1회 투여된다. 바람직한 실시양태에서, CAR-발현 T 세포와 조합되어 투여되는 시토카인은 IL-7, IL-15, 또는 IL-21이다.

[0993] 다른 실시양태에서, 시토카인은 CAR-발현 세포의 투여의 일정 기간 후, 예를 들어, CAR-발현 세포의 투여의 적어도 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 10주, 12주, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 또는 1년 또는 그 초과 후에 투여된다. 한 실시양태에서, 시토카인은 CAR-발현 세포에 대한 대상체의 반응의 평가 후에 투여된다. 예를 들어, 대상체는 본원에 기재된 투여량 및 요법에 따라 CAR-발현 세포가 투여된다. CAR-발현 세포 요법에 대한 대상체의 반응은 종양 성장의 억제, 순환 종양 세포의 감소, 또는 종양 퇴행을 포함한 본원에 기재된 임의의 방법을 사용하여, CAR-발현 세포의 투여의 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 10주, 12주, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 또는 1년 또는 그 초과 후에 평가된다. CAR-발현 세포 요법에 대해 충분한 반응을 나타내지 않는 대상체는 시토카인이 투여될 수 있다. CAR-발현 세포 요법에 대해 준-최적 반응을 갖는 대상체에게의 시토카인의 투여는 CAR-발현 세포 효능 또는 항암 활성을 개선시킨다. 바람직한 실시양태에서, CAR-발현 세포의 투여 후에 투여되는 시토카인은 IL-7이다.

[0994] 저용량의 mTOR 억제제와의 조합

[0995] 한 실시양태에서, CAR 분자, 예를 들어, 본원에 기재된 CAR 분자를 발현하는 세포는 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제와 조합되어 투여된다.

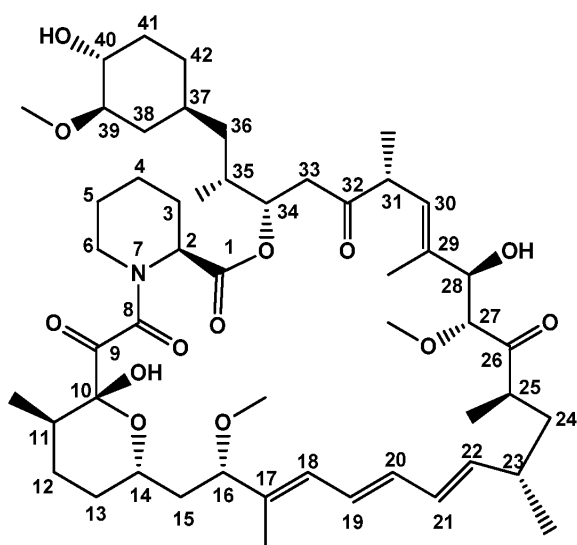
[0996] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 적어도 5 내지 90% 이하, 적어도 10 내지 90% 이하, 적어도 15 내지 90% 이하, 적어도 20 내지 90% 이하, 적어도 30 내지 90% 이하, 적어도 40 내지 90% 이하, 적어도 50 내지 90% 이하, 적어도 60 내지 90% 이하, 또는 적어도 70 내지 90% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나, 또는 이를 제공한다.

[0997] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 적어도 5 내지 80% 이하, 적어도 10 내지 80% 이하, 적어도 15 내지 80% 이하, 적어도 20 내지 80% 이하, 적어도 30 내지 80% 이하, 적어도 40 내지 80% 이하, 적어도 50 내지 80% 이하, 또는 적어도 60 내지 80% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나, 또는 이를 제공한다.

[0998] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 적어도 5 내지 70% 이하, 적어도 10 내지 70% 이하, 적어도 15 내지 70% 이하, 적어도 20 내지 70% 이하, 적어도 30 내지 70% 이하, 적어도 40 내지 70% 이하, 또는 적어도 50 내지 70% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나, 또는 이를 제공한다.

[0999] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 적어도 5 내지 60% 이하, 적어도 10 내지 60% 이하, 적어도 15 내지 60% 이하, 적어도 20 내지 60% 이하, 적어도 30 내지 60% 이하, 또는 적어도 40 내지 60% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나, 또는 이를 제공한다.

- [1000] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 적어도 5 내지 50% 이하, 적어도 10 내지 50% 이하, 적어도 15 내지 50% 이하, 적어도 20 내지 50% 이하, 적어도 30 내지 50% 이하, 또는 적어도 40 내지 50% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나, 또는 이를 제공한다.
- [1001] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 적어도 5 내지 40% 이하, 적어도 10 내지 40% 이하, 적어도 15 내지 40% 이하, 적어도 20 내지 40% 이하, 적어도 30 내지 40% 이하, 또는 적어도 35 내지 40% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나, 또는 이를 제공한다.
- [1002] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 적어도 5 내지 30% 이하, 적어도 10 내지 30% 이하, 적어도 15 내지 30% 이하, 적어도 20 내지 30% 이하, 또는 적어도 25 내지 30% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나, 또는 이를 제공한다.
- [1003] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5 내지 20% 이하, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5 내지 30% 이하, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5 내지 35 이하, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5 내지 40% 이하, 또는 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5 내지 45% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나, 또는 이를 제공한다.
- [1004] 한 실시양태에서, mTOR 억제제의 용량은 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5 내지 90% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나, 또는 이를 제공한다.
- [1005] 본원에 논의된 바와 같이, mTOR 억제제의 정도는 P70 S6 키나제 억제제의 정도로서 표현될 수 있으며, 예를 들어, mTOR 억제제의 정도는 P70 S6 키나제 활성의 감소의 수준에 의해, 예를 들어, P70 S6 키나제 기질의 인산화의 감소에 의해 결정될 수 있다. mTOR 억제제의 수준은 본원에 기재된 방법에 의해, 예를 들어, 블레이 검정, 또는 웨스턴 블롯에 의한 인산화 S6 수준의 측정에 의해 평가될 수 있다.
- [1006] 예시적인 mTOR 억제제
- [1007] 본원에 사용된 용어 "mTOR 억제제"는 세포에서 mTOR 키나제를 억제하는 화합물 또는 리간드, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 지칭한다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 알로스테릭 억제제이다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 촉매 억제제이다.
- [1008] 알로스테릭 mTOR 억제제는 중성 트리시클릭 화합물 라파마이신 (시롤리무스), 예를 들어, 라파마이신 유도체, 라파마이신 유사체 (라파로그로도 지칭됨) 및 mTOR 활성을 억제하는 다른 마크롤리드 화합물을 포함한 라파마이신과 구조적 및 기능적 유사성을 갖는 화합물인 라파마이신-관련 화합물을 포함한다.
- [1009] 라파마이신은 화학식 A에 제시된 구조를 갖는 스트렙토미세스 히그로스코피쿠스(*Streptomyces hygroscopicus*)에 의해 생산된 공지된 마크롤리드 항생제이다.



(A)

- [1010]
- [1011] 예를 들어, 문헌 [McAlpine, J.B., et al., J. Antibiotics (1991) 44: 688; Schreiber, S.L., et al., J. Am. Chem. Soc. (1991) 113: 7433]; 미국 특허 번호 3,929,992를 참조한다. 라파마이신에 대해 제안되는 다양한 넘버링 스킴이 존재한다. 혼동을 피하기 위해, 특정한 라파마이신 유사체가 본원에서 명명되는 경우에, 명

칭은 화학식 A의 넘버링 스킴을 사용하는 라파마이신과 관련하여 주어진다.

- [1012] 본 발명에서 유용한 라파마이신 유사체는, 예를 들어, 라파마이신의 시클로헥실 고리 상의 히드록실 기가  $OR_1$  (여기서  $R_1$ 은 히드록시알킬, 히드록시알콕시알킬, 아실아미노알킬, 또는 아미노알킬임)에 의해 대체된 0-치환된 유사체; 예를 들어 US 5,665,772 및 W094/09010 (그 내용이 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은, 에베롤리무스로도 공지된 RAD001이다. 다른 적합한 라파마이신 유사체는 26- 또는 28-위치에서 치환된 것들을 포함한다. 라파마이신 유사체는 상기 언급된 유사체의 에피머, 특히 위치 40, 28 또는 26에서 치환된 유사체의 에피머일 수 있고, 예를 들어 US 6,015,815, W095/14023 및 W099/15530 (그 내용이 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 임의로 추가로 수소화될 수 있다 (예를 들어, US 7,091,213, W098/02441 및 W001/14387 (그 내용이 참조로 포함됨)에 기재된 조타롤리무스로도 공지된 ABT578 또는 라파마이신 유사체, 예를 들어, 리다포롤리무스로도 공지된 AP23573).
- [1013] US 5,665,772로부터의 본 발명에 사용하기에 적합한 라파마이신 유사체의 예는 40-0-벤질-라파마이신, 40-0-(4'-히드록시메틸)벤질-라파마이신, 40-0-[4'-(1,2-디히드록시에틸)]벤질-라파마이신, 40-0-알릴-라파마이신, 40-0-[3'-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4(S)-일)-프로프-2'-엔-1'-일]-라파마이신, (2'E,4'S)-40-0-(4',5'-디히드록시펜트-2'-엔-1'-일)-라파마이신, 40-0-(2-히드록시)에톡시카르보닐메틸-라파마이신, 40-0-(2-히드록시)에틸-라파마이신, 40-0-(3-히드록시)프로필-라파마이신, 40-0-(6-히드록시)헥실-라파마이신, 40-0-[2-(2-히드록시)에톡시]에틸-라파마이신, 40-0-[(3S)-2,2-디메틸디옥솔란-3-일]메틸-라파마이신, 40-0-[(2S)-2,3-디히드록시프로프-1-일]-라파마이신, 40-0-(2-아세톡시)에틸-라파마이신, 40-0-(2-니코티노일옥시)에틸-라파마이신, 40-0-[2-(N-모르폴리노)아세톡시]에틸-라파마이신, 40-0-(2-N-이미다졸릴아세톡시)에틸-라파마이신, 40-0-[2-(N-메틸-N'-피페라지닐)아세톡시]에틸-라파마이신, 39-0-테스메틸-39,40-0,0-에틸렌-라파마이신, (26R)-26-디히드로-40-0-(2-히드록시)에틸-라파마이신, 40-0-(2-아미노에틸)-라파마이신, 40-0-(2-아세트아미노에틸)-라파마이신, 40-0-(2-니코티나미도에틸)-라파마이신, 40-0-(2-(N-메틸-이미다조-2'-일카르보에톡사미도)에틸)-라파마이신, 40-0-(2-에톡시카르보닐아미도에틸)-라파마이신, 40-0-(2-톨릴술폰아미도에틸)-라파마이신 및 40-0-[2-(4',5'-디카르보에톡시-1',2',3'-트리아졸-1'-일)-에틸]-라파마이신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [1014] 본 발명에 유용한 다른 라파마이신 유사체는 라파마이신의 시클로헥실 고리 상의 히드록실 기 및/또는 28 위치의 히드록실 기가 히드록시에스테르 기로 대체된 유사체이며, 예를 들어, RE44,768에서 확인되는 라파마이신 유사체, 예를 들어 템시롤리무스가 공지되어 있다.
- [1015] 본 발명에 유용한 다른 라파마이신 유사체는 16 위치의 메톡시 기가 또 다른 치환기, 바람직하게는 (임의로 히드록시-치환된) 알킬닐옥시, 벤질, 오르토메톡시벤질 또는 클로로벤질로 대체되고/거나 39 위치의 메톡시 기가 39 탄소와 함께 결실되어 라파마이신의 시클로헥실 고리가 39 위치 메톡시 기가 결여된 시클로펜틸 고리로 된 것; 예를 들어 W095/16691 및 W096/41807 (그 내용이 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 것들을 포함한다. 유사체는 라파마이신의 40-위치의 히드록시가 알킬화되고/거나 32-카르보닐이 환원되도록 추가로 변형될 수 있다.
- [1016] W095/16691로부터의 라파마이신 유사체는 16-테메톡시-16-(펜트-2-이닐)옥시-라파마이신, 16-테메톡시-16-(부트-2-이닐)옥시-라파마이신, 16-테메톡시-16-(프로파르길)옥시-라파마이신, 16-테메톡시-16-(4-히드록시-부트-2-이닐)옥시-라파마이신, 16-테메톡시-16-벤질옥시-40-0-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 16-테메톡시-16-벤질옥시-라파마이신, 16-테메톡시-16-오르토-메톡시벤질-라파마이신, 16-테메톡시-40-0-(2-메톡시에틸)-16-펜트-2-이닐)옥시-라파마이신, 39-테메톡시-40-테스옥시-39-포르밀-42-노르-라파마이신, 39-테메톡시-40-테스옥시-39-히드록시메틸-42-노르-라파마이신, 39-테메톡시-40-테스옥시-39-카르복시-42-노르-라파마이신, 39-테메톡시-40-테스옥시-39-(4-메틸-피페라진-1-일)카르보닐-42-노르-라파마이신, 39-테메톡시-40-테스옥시-39-(모르폴린-4-일)카르보닐-42-노르-라파마이신, 39-테메톡시-40-테스옥시-39-[N-메틸, N-(2-피리딘-2-일-에틸)]카르바모일-42-노르-라파마이신 및 39-테메톡시-40-테스옥시-39-(p-톨루엔술폰닐히드라조노메틸)-42-노르-라파마이신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [1017] W096/41807로부터의 라파마이신 유사체는 32-테옥소-라파마이신, 16-0-펜트-2-이닐-32-테옥소-라파마이신, 16-0-펜트-2-이닐-32-테옥소-40-0-(2-히드록시-에틸)-라파마이신, 16-0-펜트-2-이닐-32-(S)-디히드로-40-0-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 32(S)-디히드로-40-0-(2-메톡시)에틸-라파마이신 및 32(S)-디히드로-40-0-(2-히드록시에틸)-라파마이신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [1018] 또 다른 적합한 라파마이신 유사체는 US2005/0101624 (그 내용이 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 우미롤리무스이다.

- [1019] 달리 에베롤리무스 (아피니토르(Afinitor)®)로도 공지된 RAD001은 화학 명칭 (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-디히드록시-12-{(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-히드록시에톡시)-3-메톡시시클로헥실]-1-메틸에틸}-19,30-디메톡시-15,17,21,23,29,35-헥사메틸-11,36-디옥사-4-아자-트리시클로[30.3.1.04,9]헥사트리아코타-16,24,26,28-테트라엔-2,3,10,14,20-펜타온을 갖는다.
- [1020] 알로스테릭 mTOR 억제제의 추가의 예는 시롤리무스 (라파마이신, AY-22989), 40-[3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로파노에이트]-라파마이신 (탐시롤리무스 또는 CCI-779로도 불림) 및 리다포롤리무스 (AP-23573/MK-8669)를 포함한다. 알로스테릭 mTOR 억제제의 다른 예는 조타롤리무스 (ABT578) 및 우미롤리무스를 포함한다.
- [1021] 대안적으로 또는 추가적으로, 촉매, ATP-경쟁적 mTOR 억제제는 mTOR 키나제 도메인을 직접적으로 표적화하고 mTORC1 및 mTORC2 둘 다를 표적화하는 것으로 밝혀졌다. 이들은 라파마이신-저항성 mTORC1 결과물 예컨대 4EBP1-T37/46 인산화 및 캡-의존성 번역을 조정하기 때문에, 또한 라파마이신으로서 이러한 알로스테릭 mTOR 억제제보다 더 효과적인 mTORC1의 억제제이다.
- [1022] 촉매 억제제는 BEZ235 또는 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오나이트릴, 또는 모노토실레이트 염 형태 (BEZ235의 합성은 W02006/122806에 기재되어 있음); 화학 명칭 {5-[2,4-비스-((S)-3-메틸-모르폴린-4-일)-피리도[2,3d]피리미딘-7-일]-2-메톡시-페닐}-메탄올을 갖는 CCG168 (달리 AZD-8055로 공지됨, 문헌 [Chresta, C.M., et al., Cancer Res, 2010, 70(1), 288-298]); 3-[2,4-비스[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-메틸벤즈아미드 (W009104019); 3-(2-아미노벤조[d]옥사졸-5-일)-1-이소프로필-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (W010051043 및 W02013023184); N-(3-(N-(3-((3,5-디메톡시페닐)아미노)퀴녹살린-2-일)술폰아미드)페닐)-3-메톡시-4-메틸벤즈아미드 (W007044729 및 W012006552); 화학 명칭 1-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-카르보닐]페닐]-3-[4-(4,6-디모르폴리노-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아를 갖는 PKI-587 (Venkatesan, A.M., J. Med.Chem., 2010, 53, 2636-2645); 화학 명칭 2,4-디플루오로-N-(2-메톡시-5-[4-(4-피리다지닐)-6-퀴놀리닐]-3-피리디닐)벤젠술폰아미드를 갖는 GSK-2126458 (ACS Med. Chem. Lett., 2010, 1, 39-43); 5-(9-이소프로필-8-메틸-2-모르폴리노-9H-퓨린-6-일)피리미딘-2-아민 (W010114484); 및 (E)-N-(8-(6-아미노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1-(6-(2-시아노프로판-2-일)피리딘-3-일)-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2(3H)-일리덴)시안아미드 (W012007926)를 포함한다.
- [1023] 촉매 mTOR 억제제의 추가의 예는 8-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-메틸-1-(4-피페라진-1-일-3-트리플루오로메틸-페닐)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-온 (W02006/122806) 및 Ku-0063794 (Garcia-Martinez JM, et al., Biochem J., 2009, 421(1), 29-42)를 포함한다. Ku-0063794는 라파마이신 (mTOR)의 포유동물 표적의 특이적 억제제이다. WYE-354는 촉매 mTOR 억제제의 또 다른 예이다 (Yu K, et al. (2009). Biochemical, Cellular, and In vivo Activity of Novel ATP-Competitive and Selective Inhibitors of the Mammalian Target of Rapamycin. Cancer Res. 69(15): 6232-6240).
- [1024] 본 발명에 따라 유용한 mTOR 억제제는 또한 상기 중 어느 것의 전구약물, 유도체, 제약상 허용되는 염, 또는 그 유사체를 포함한다.
- [1025] mTOR 억제제, 예컨대 RAD001은 본원에 기재된 특정한 투여량에 기초한 관련 기술분야에 널리-확립된 방법에 기초하여 전달을 위해 제제화될 수 있다. 특히, 미국 특허 6,004,973 (본원에 참조로 포함됨)은 본원에 기재된 mTOR 억제제와 함께 사용가능한 제제의 예를 제공한다.
- [1026] mTOR 억제제의 평가
- [1027] mTOR은 키나제 P70 S6을 인산화시킴으로써, P70 S6 키나제를 활성화시키고 그의 기질을 인산화시키도록 한다. mTOR 억제제의 정도는 P70 S6 키나제 억제제의 정도로서 나타내어질 수 있으며, 예를 들어, mTOR 억제제의 정도는 P70 S6 키나제 활성의 감소의 수준에 의해, 예를 들어, P70 S6 키나제 기질의 인산화의 감소에 의해 결정될 수 있다. mTOR 억제제의 수준을 억제제의 부재 하에, 예를 들어, 억제제의 투여 전에, 및 억제제의 존재 하에, 또는 억제제의 투여 후에 P70 S6 키나제 활성 (기질을 인산화하는 P70 S6 키나제의 능력)을 측정함으로써 결정할 수 있다. P70 S6 키나제의 억제제의 수준은 mTOR 억제제의 수준을 제공한다. 따라서, P70 S6 키나제가 40%만큼 억제되는 경우, P70 S6 키나제 활성에 의해 측정되는 바와 같이, mTOR 활성은 40%만큼 억제된다. 본원에 언급된 억제제의 정도 또는 수준은 투여 간격에 걸친 억제제의 평균 수준이다. 예로서, 억제제가 1주에 1회 주어지는 경우, 억제제의 수준은 그러한 간격, 즉 1주일에 걸친 억제제의 평균 수준에 의해 주어진다.
- [1028] 문헌 [Boulay et al., Cancer Res, 2004, 64:252-61] (본원에 참조로 포함됨)은 mTOR 억제제의 수준을 평가하는데 사용될 수 있는 검정 (본원에서 블레이 검정으로 지칭됨)을 교시한다. 한 실시양태에서, 검정은 mTOR 억제



제, 예를 들어, RAD001의 투여 전 및 후의 생물학적 샘플로부터의 P70 S6 키나제 활성의 측정에 의존한다. 샘플은 mTOR 억제제로의 처리 후의 미리 선택된 시간에, 예를 들어, 처리 24, 48, 및 72시간 후에 채취될 수 있다. 예를 들어, 피부 또는 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)로부터의 생물학적 샘플이 사용될 수 있다. 총 단백질 추출물이 샘플로부터 제조된다. P70 S6 키나제는 P70 S6 키나제를 특이적으로 인식하는 항체를 사용한 면역침전에 의해 단백질 추출물로부터 분리된다. 분리된 P70 S6 키나제의 활성이 시험관내 키나제 검정에서 측정될 수 있다. 분리된 키나제는 기질의 인산화를 가능하게 하는 조건 하에 40S 리보솜 서브유닛 기질 (이는 P70 S6 키나제의 내인성 기질임) 및 감마-<sup>32</sup>P와 함께 인큐베이션될 수 있다. 이어서, 반응 혼합물은 SDS-PAGE 겔 상에서 분해될 수 있고, <sup>32</sup>P 신호는 포스포이미저를 사용하여 분석될 수 있다. 40S 리보솜 서브유닛의 크기에 상응하는 <sup>32</sup>P 신호는 인산화된 기질 및 P70 S6 키나제의 활성을 나타낸다. 키나제 활성의 증가 및 감소는 인산화된 기질의 <sup>32</sup>P 신호의 면적 및 강도를 정량화하고 (예를 들어, 분자 동역학(Molecular Dynamics)의 이미지판트(ImageQuant)를 사용함), 정량화된 신호에 임의의 단위 값을 할당하고, 투여 후로부터의 값을 투여 전으로부터의 값 또는 기준 값과 비교함으로써 계산될 수 있다. 예를 들어, 키나제 활성의 퍼센트 억제는 하기 식으로 계산될 수 있다: 1-(투여 후에 얻어진 값/투여 전에 얻어진 값) X 100. 상기 기재된 바와 같이, 본원에 언급된 억제제의 정도 또는 수준은 투여 간격에 걸친 억제제의 평균 수준이다.

- [1029] 키나제 활성, 예를 들어, P70 S6 키나제 활성의 평가 방법이 또한 US 7,727,950 (본원에 참조로 포함됨)에서 제공된다.
- [1030] mTOR 억제제의 수준은 또한 PD1 음성 대 PD1 양성 T 세포의 비의 변화에 의해 평가될 수 있다. 말초 혈액으로부터의 T 세포는 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 PD1 음성 또는 양성으로서 확인될 수 있다.
- [1031] 저용량 mTOR 억제제
- [1032] 본원에 기재된 방법은 낮은, 면역 증진, 용량의 mTOR 억제제, 라파로그 예컨대 RAD001을 포함한 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제의 용량을 사용한다. 대조적으로, mTOR 경로를 완전히 또는 거의 완전히 억제하는 수준의 억제제는 면역억제성이고, 예를 들어, 기관 이식 거부를 방지하기 위해 사용된다. 게다가, mTOR을 완전히 억제하는 고용량의 라파로그는 또한 종양 세포 성장을 억제하고 다양한 암을 치료하는 데 사용된다 (예를 들어, 문헌 [Antineoplastic effects of mammalian target of rapamycin inhibitors. Salvadori M. World J Transplant. 2012 Oct 24;2(5):74-83; Current and Future Treatment Strategies for Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Role of mTOR Inhibition. Finn RS. Liver Cancer. 2012 Nov;1(3-4):247-256; Emerging Signaling Pathways in Hepatocellular Carcinoma. Moeini A, Cornella H, Villanueva A. Liver Cancer. 2012 Sep;1(2):83-93; Targeted cancer therapy - Are the days of systemic chemotherapy numbered? Joo WD, Visintin I, Mor G. Maturitas. 2013 Sep 20.; Role of natural and adaptive immunity in renal cell carcinoma response to VEGFR-TKIs and mTOR inhibitor. Santoni M, Berardi R, Amantini C, Burattini L, Santini D, Santoni G, Cascinu S. Int J Cancer. 2013 Oct 2]을 참조한다).
- [1033] 본 발명은, 적어도 부분적으로, 현행 임상 세팅에서 사용되는 것들보다 꽤 낮은 용량의 mTOR 억제제가 대상체에서 면역 반응을 증가시키고 PD-1 음성 T 세포/PD-1 양성 T 세포의 비를 증가시키는 데 뛰어난 효과를 갖는다는 놀라운 발견에 기초한다. mTOR 활성의 단지 부분적인 억제를 생성하는 저용량의 mTOR 억제제가 인간 대상체에서 면역 반응을 효과적으로 개선시키고 PD-1 음성 T 세포/PD-1 양성 T 세포의 비를 증가시킬 수 있었다는 것은 놀라운 것이었다.
- [1034] 대안적으로, 또는 추가적으로, 어떠한 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 그러한 낮은, 낮은, 면역 증진, 용량의 mTOR 억제제는, 예를 들어, 비-치료된 대상체와 비교하여, 예를 들어, 적어도 일시적으로, 나이브 T 세포 수를 증가시킬 수 있는 것으로 여겨진다. 대안적으로 또는 추가적으로, 다시 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 충분한 양의 시간 또는 충분한 투여 후의 mTOR 억제제를 사용한 치료가 하기:
- [1035] 예를 들어, 기억 T 세포, 예를 들어, 기억 T 세포 전구체 상에서의 하기 마커 중 하나 이상의 발현의 증가: CD62L<sup>hi</sup>, CD127<sup>hi</sup>, CD27<sup>+</sup>, 및 BCL<sup>2</sup>;
- [1036] 예를 들어, 기억 T 세포, 예를 들어, 기억 T 세포 전구체 상에서의 KLRG1의 발현의 감소; 및
- [1037] 기억 T 세포 전구체, 예를 들어, 하기 특징 중 어느 하나 또는 그의 조합을 갖는 세포의 개수의 증가: 증가된 CD62L<sup>hi</sup>, 증가된 CD127<sup>hi</sup>, 증가된 CD27<sup>+</sup>, 감소된 KLRG1, 및 증가된 BCL<sup>2</sup>

- [1038] 중 하나 이상을 일으키고, 여기서 상기 기재된 임의의 변화는, 예를 들어, 비-치료된 대상체와 비교하여, 예를 들어, 적어도 일시적으로 발생하는 것으로 여겨진다 (Araki, K et al. (2009) *Nature* 460:108-112). 기억 T 세포 전구체는 분화 프로그램에서 초기의 기억 T 세포이다. 예를 들어, 기억 T 세포는 하기 특징: 증가된 CD62L<sup>hi</sup>, 증가된 CD127<sup>hi</sup>, 증가된 CD27<sup>+</sup>, 감소된 KLRG1, 및/또는 증가된 BCL2 중 하나 이상을 갖는다.
- [1039] 한 실시양태에서, 본 발명은 선택된 투여 요법, 예를 들어, 1일 1회 또는 매주 1회로 투여되는 경우에, 완전, 또는 유의한 면역 억제와는 연관되지 않지만 면역 반응의 증진과 연관되는, mTOR 억제제의 수준과 연관된 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파로그, 라파마이신, 또는 RAD001, 또는 촉매 mTOR 억제제의 조성물, 또는 투여 형태에 관한 것이다.
- [1040] mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어 라파로그, 라파마이신, 또는 RAD001, 또는 촉매 mTOR 억제제는 지속 방출 제제로 제공될 수 있다. 본원에 기재된 임의의 조성물 또는 단위 투여 형태가 지속 방출 제제로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 지속 방출 제제는 즉시 방출 제제보다 낮은 생체사용률을 가질 것이다. 예를 들어, 실시양태에서, 즉시 방출 제제와 유사한 치료 효과를 달성하기 위해, 지속 방출 제제는 즉시 방출 제제에서 제공되는 억제제의 양의 약 2 내지 약 5, 약 2.5 내지 약 3.5, 또는 약 3배를 가질 것이다.
- [1041] 한 실시양태에서, 단위 투여 형태당 0.1 내지 20, 0.5 내지 10, 2.5 내지 7.5, 3 내지 6, 또는 약 5 mg을 갖는, 전형적으로 1주에 1회 투여를 위해 사용되는, 예를 들어, RAD001의 즉시 방출 형태가 제공된다. 1주에 1회 투여에 대해, 이들 즉시 방출 제제는 각각 0.3 내지 60, 1.5 내지 30, 7.5 내지 22.5, 9 내지 18, 또는 약 15 mg의 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001을 갖는 지속 방출 형태에 상응한다. 실시양태에서, 형태 둘 다는 1회/주에 기초하여 투여된다.
- [1042] 한 실시양태에서, 단위 투여 형태당 0.005 내지 1.5, 0.01 내지 1.5, 0.1 내지 1.5, 0.2 내지 1.5, 0.3 내지 1.5, 0.4 내지 1.5, 0.5 내지 1.5, 0.6 내지 1.5, 0.7 내지 1.5, 0.8 내지 1.5, 1.0 내지 1.5, 0.3 내지 0.6, 또는 약 0.5 mg을 갖는, 전형적으로 1일에 1회 투여를 위해 사용되는, 예를 들어, RAD001의 즉시 방출 형태가 제공된다. 1일에 1회 투여에 대해, 이들 즉시 방출 형태는 각각 0.015 내지 4.5, 0.03 내지 4.5, 0.3 내지 4.5, 0.6 내지 4.5, 0.9 내지 4.5, 1.2 내지 4.5, 1.5 내지 4.5, 1.8 내지 4.5, 2.1 내지 4.5, 2.4 내지 4.5, 3.0 내지 4.5, 0.9 내지 1.8, 또는 약 1.5 mg의 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001을 갖는 지속 방출 형태에 상응한다. 1주에 1회 투여에 대해, 이들 즉시 방출 형태는 각각 0.1 내지 30, 0.2 내지 30, 2 내지 30, 4 내지 30, 6 내지 30, 8 내지 30, 10 내지 30, 12 내지 30, 14 내지 30, 16 내지 30, 20 내지 30, 6 내지 12, 또는 약 10 mg의 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001을 갖는 지속 방출 형태에 상응한다.
- [1043] 한 실시양태에서, 단위 투여 형태당 0.01 내지 1.0 mg을 갖는, 전형적으로 1일에 1회 투여를 위해 사용되는, 예를 들어, RAD001의 즉시 방출 형태가 제공된다. 1일에 1회 투여에 대해, 이들 즉시 방출 형태는 각각 0.03 내지 3 mg의 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001을 갖는 지속 방출 형태에 상응한다. 1주에 1회 투여에 대해, 이들 즉시 방출 형태는 각각 0.2 내지 20 mg의 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001을 갖는 지속 방출 형태에 상응한다.
- [1044] 한 실시양태에서, 단위 투여 형태당 0.5 내지 5.0 mg을 갖는, 전형적으로 1주에 1회 투여를 위해 사용되는, 예를 들어, RAD001의 즉시 방출 형태가 제공된다. 1주에 1회 투여에 대해, 이들 즉시 방출 형태는 각각 1.5 내지 15 mg의 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001을 갖는 지속 방출 형태에 상응한다.
- [1045] 상기 기재된 바와 같이, mTOR 경로의 하나의 표적은 P70 S6 키나제이다. 따라서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 유용한 mTOR 억제제의 용량은, 예를 들어, 본원에 기재된 검정, 예를 들어, 불레이 검정에 의해 측정된 바와 같이, mTOR 억제제의 부재 하의 P70 S6 키나제의 활성화에 비해 P70 S6 키나제 활성화의 80% 이하의 억제를 달성하기에 충분한 것들이다. 추가 측면에서, 본 발명은 mTOR 억제제의 부재 하의 P70 S6 키나제 활성화에 비해 P70 S6 키나제 활성화의 38% 이하의 억제를 달성하기에 충분한 mTOR 억제제의 양을 제공한다.
- [1046] 한 측면에서, 본 발명의 방법 및 조성물에 유용한 mTOR 억제제의 용량은, 예를 들어, 인간 대상체에게 투여된 경우에, 예를 들어, 본원에 기재된 검정, 예를 들어, 불레이 검정에 의한 측정 시, P70 S6 키나제 활성화의 90 +/-5 % (즉, 85-95%), 89+/-5 %, 88+/-5 %, 87+/-5 %, 86+/-5 %, 85+/-5 %, 84+/-5 %, 83+/-5 %, 82+/-5 %, 81+/-5 %, 80+/-5 %, 79+/-5 %, 78+/-5 %, 77+/-5 %, 76+/-5 %, 75+/-5 %, 74+/-5 %, 73+/-5 %, 72 +/-5%, 71 +/-5%, 70 +/-5%, 69 +/-5%, 68 +/-5%, 67 +/-5%, 66 +/-5%, 65 +/-5%, 64 +/-5%, 63 +/-5%, 62 +/-5%, 61



+/-5%, 60 +/-5%, 59 +/-5%, 58 +/-5%, 57 +/-5%, 56 +/-5%, 55 +/-5%, 54 +/-5%, 54 +/-5%, 53 +/-5%, 52 +/-5%, 51 +/-5%, 50 +/-5%, 49 +/-5%, 48 +/-5%, 47 +/-5%, 46 +/-5%, 45 +/-5%, 44 +/-5%, 43 +/-5%, 42 +/-5%, 41 +/-5%, 40 +/-5%, 39 +/-5%, 38 +/-5%, 37 +/-5%, 36 +/-5%, 35 +/-5%, 34 +/-5%, 33 +/-5%, 32 +/-5%, 31 +/-5%, 30 +/-5%, 29 +/-5%, 28 +/-5%, 27 +/-5%, 26 +/-5%, 25 +/-5%, 24 +/-5%, 23 +/-5%, 22 +/-5%, 21 +/-5%, 20 +/-5%, 19 +/-5%, 18 +/-5%, 17 +/-5%, 16 +/-5%, 15 +/-5%, 14 +/-5%, 13 +/-5%, 12 +/-5%, 11 +/-5%, 또는 10 +/-5% 억제율 달성하기에 충분하다.

- [1047] 대상체의 P70 S6 키나제 활성은 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여, 예컨대, 예를 들어, 미국 특허 7,727,950에 기재된 방법에 따라, 포스포P70 S6K 수준 및/또는 포스포P70 S6 수준의 이뮤노블롯 분석에 의해 또는 시험관내 키나제 활성 검정에 의해 측정될 수 있다.
- [1048] mTOR 억제제의 용량과 관련하여 본원에 사용된 용어 "약"은 mTOR 억제제의 양의 최대 +/-10%의 가변성을 지칭하지만, 언급된 용량 주변의 어떠한 가변성도 포함하지 않을 수 있다.
- [1049] 일부 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 억제제, 예를 들어, RAD001을 표적 최저 수준 내의 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 최저 수준은 기관 이식 및 암 환자에서 사용되는 투여 요법과 연관된 최저 수준보다 유의하게 더 낮다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001, 또는 라파마이신은 면역억제 또는 항암 효과를 생성하는 최저 수준의 1/2, 1/4, 1/10, 또는 1/20 미만인 최저 수준을 생성하도록 투여된다. 한 실시양태에서, mTOR 억제제, 예를 들어, RAD001, 또는 라파마이신은 면역억제 또는 항암 적응증에 사용하기 위한 FDA 승인된 포장 삽입물에서 제공되는 최저 수준의 1/2, 1/4, 1/10, 또는 1/20 미만인 최저 수준을 생성하도록 투여된다.
- [1050] 한 실시양태에서 본원에 개시된 방법은 대상체에게 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 억제제, 예를 들어, RAD001을 0.1 내지 10 ng/ml, 0.1 내지 5 ng/ml, 0.1 내지 3 ng/ml, 0.1 내지 2 ng/ml, 또는 0.1 내지 1 ng/ml의 표적 최저 수준을 제공하는 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [1051] 한 실시양태에서 본원에 개시된 방법은 대상체에게 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 억제제, 예를 들어, RAD001을 0.2 내지 10 ng/ml, 0.2 내지 5 ng/ml, 0.2 내지 3 ng/ml, 0.2 내지 2 ng/ml, 또는 0.2 내지 1 ng/ml의 표적 최저 수준을 제공하는 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [1052] 한 실시양태에서 본원에 개시된 방법은 대상체에게 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 억제제, 예를 들어, RAD001을 0.3 내지 10 ng/ml, 0.3 내지 5 ng/ml, 0.3 내지 3 ng/ml, 0.3 내지 2 ng/ml, 또는 0.3 내지 1 ng/ml의 표적 최저 수준을 제공하는 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [1053] 한 실시양태에서 본원에 개시된 방법은 대상체에게 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 억제제, 예를 들어, RAD001을 0.4 내지 10 ng/ml, 0.4 내지 5 ng/ml, 0.4 내지 3 ng/ml, 0.4 내지 2 ng/ml, 또는 0.4 내지 1 ng/ml의 표적 최저 수준을 제공하는 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [1054] 한 실시양태에서 본원에 개시된 방법은 대상체에게 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 억제제, 예를 들어, RAD001을 0.5 내지 10 ng/ml, 0.5 내지 5 ng/ml, 0.5 내지 3 ng/ml, 0.5 내지 2 ng/ml, 또는 0.5 내지 1 ng/ml의 표적 최저 수준을 제공하는 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [1055] 한 실시양태에서 본원에 개시된 방법은 대상체에게 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 억제제, 예를 들어, RAD001을 1 내지 10 ng/ml, 1 내지 5 ng/ml, 1 내지 3 ng/ml, 또는 1 내지 2 ng/ml의 표적 최저 수준을 제공하는 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [1056] 본원에 사용된 용어 "최저 수준"은 다음 용량 직전의 혈장 내 약물의 농도, 또는 2개의 용량 사이의 최소 약물 농도를 지칭한다.
- [1057] 일부 실시양태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 약 0.1 내지 4.9 ng/ml의 범위 내이다. 한 실시양태에서, 표적 최저 수준은 3 ng/ml 미만, 예를 들어, 0.3 이하 내지 3 ng/ml이다. 한 실시양태에서, 표적 최저 수준은 3 ng/ml 미만, 예를 들어, 0.3 이하 내지 1 ng/ml이다.
- [1058] 추가 측면에서, 본 발명은 RAD001에 대해 명시된 표적 최저 수준과 생물학적으로 동등한 표적 최저 수준과 연관된 양의, RAD001 이외의 mTOR 억제제를 이용할 수 있다. 한 실시양태에서, RAD001 이외의 mTOR 억제제에 대한 표적 최저 수준은 본원에 설명된 RAD001의 최저 수준과 동일한 수준의 mTOR 억제를 제공하는 수준이다 (예를 들어, 본원에 기재된 방법, 예를 들어, P70 S6의 억제에 의해 측정된 바와 같음).

- [1059] 제약 조성물: mTOR 억제제
- [1060] 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 CAR 세포와 조합하여 사용하기 위해 제제화된, mTOR 억제제, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 mTOR 억제제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [1061] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 첨가제와 조합되어 투여되기 위해 제제화된다.
- [1062] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 치료제와 조합되어 관련 기술분야에 공지된 임의의 통상적이고 허용되는 방식을 통해 상기 기재된 바와 같이 치료 유효량으로 투여될 것이다.
- [1063] 제약 제제는 통상적인 용해 및 혼합 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 벌크 약물 물질 (예를 들어, mTOR 억제제 또는 화합물의 안정화된 형태 (예를 들어, 시클로텍스트린 유도체 또는 다른 공지된 복합체화 작용제와의 복합체))이 본원에 기재된 하나 이상의 부형제의 존재 하에 적합한 용매 중에 용해된다. mTOR 억제제는 전형적으로 용이하게 제어가능한 투여량의 약물을 제공하도록 및 환자에게 우아하고 용이하게 취급가능한 제품을 제공하도록 제약 투여 형태 내로 제제화된다.
- [1064] 본 발명의 화합물은 제약 조성물로서 임의의 통상적인 경로에 의해, 특히 경장으로, 예를 들어, 경구로, 예를 들어, 정제 또는 캡슐의 형태로, 또는 비경구로, 예를 들어, 주사액 또는 현탁액의 형태로, 국소로, 예를 들어, 로션, 겔, 연고 또는 크림의 형태로, 또는 비강 또는 좌제 형태로 투여될 수 있다. mTOR 억제제가 본원에 기재된 바와 같은 또 다른 작용제와 조합되어 (이와 동시에 또는 개별적으로) 투여되는 경우에, 한 측면에서, 성분들 다는 동일한 경로에 의해 (예를 들어, 비경구로) 투여될 수 있다. 대안적으로, 또 다른 작용제가 mTOR 억제제와 관련하여 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, mTOR 억제제는 경구로 투여될 수 있고 다른 작용제는 비경구로 투여될 수 있다.
- [1065] 지속 방출
- [1066] 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 알로스테릭 mTOR 억제제 또는 촉매 mTOR 억제제는 제품 안정성 요건을 만족시키고/거나 즉시 방출 (IR) 정제에 비해 유리한 약동학적 특성, 예컨대 감소된 평균 혈장 피크 농도, 약물 흡수 정도 및 혈장 피크 농도에서의 감소된 환자간 및 환자내 변동성, 감소된  $C_{max}$  /  $C_{min}$  비 및/또는 감소된 음식물 영향을 갖는, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001을 포함하는 경구 고체 투여 형태의 형태로 제약 제제로서 제공될 수 있다. 제공된 제약 제제는 보다 정확한 용량 조절이 가능하고/거나 유해 사건의 빈도를 감소시킬 수 있으며 따라서 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001에 의한 환자를 위해 보다 안전한 치료를 제공한다.
- [1067] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 다중-미립자 시스템이고 기능성 층 및 코팅을 가질 수 있는, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001의 안정한 연장 방출 제제를 제공한다.
- [1068] 본원에 사용된 용어 "연장 방출, 다중-미립자 제제"는 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001의 연장된 기간에 걸친 예를 들어 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6시간에 걸친 방출을 가능하게 하는 제제를 지칭한다. 연장 방출 제제는 섭취 후에 연장된 기간에 걸쳐 활성 성분이 이용가능하게 하는 방식으로 제제화된, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 특수 부형제로 제조된 매트릭스 및 코팅을 함유할 수 있다.
- [1069] 용어 "연장 방출"은 용어 "지속 방출" (SR) 또는 "장기간 방출"과 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 용어 "연장 방출"은 정제 및 캡슐의 경우에 약전 [Ph. Eur. (7<sup>th</sup> edition) monograph] 및 제약 투여 형태의 경우에 USP 일반 챕터 <1151>의 정의에 따라 경구 투여 후 즉시 활성 약물 물질을 방출하지 않지만 연장된 기간에 걸쳐 방출하는 제약 제제에 관한 것이다. 본원에 사용된 용어 "즉시 방출" (IR)은 문헌 ["Guidance for Industry: "Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms" (FDA CDER, 1997)]의 정의에 따라 활성 약물 물질의 85%를 60분 미만 이내에 방출하는 제약 제제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 용어 "즉시 방출"은, 예를 들어, 본원에 기재된 용해 검정에서 측정된 바와 같이, 에베를리무스가 정제로부터 30분의 시간 이내에 방출되는 것을 의미한다.
- [1070] 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001의 안정한 연장 방출 제제는 관련 기술분야에 공지된 검정, 예컨대 본원에 기재된 바와 같은 용해 검정 (용해 용기를 소듐 도데실 술페이트 0.2%를 함유하는 900 mL 포스페이트 완충제 pH 6.8로 37°C에서 채우고 각각 문헌 [USP testing monograph 711, and Ph.Eur. testing monograph 2.9.3]에 따른 USP에 따라 패들 방법을 사용하여 75 rpm에서 용해를 수행함)을 사용하여 시

혈관내 방출 프로파일에 의해 특징화될 수 있다.

- [1071] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001의 안정한 연장 방출 제제는 시험관내 방출 검정에서 하기 방출 상세에 따라 mTOR 억제제를 방출한다:
- [1072] 0.5h: <45%, 또는 <40, 예를 들어, <30%
- [1073] 1h: 20-80%, 예를 들어, 30-60%
- [1074] 2h: >50%, 또는 >70%, 예를 들어, >75%
- [1075] 3h: >60%, 또는 >65%, 예를 들어, >85%, 예를 들어, >90%.
- [1076] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신 또는 RAD001의 안정한 연장 방출 제제는 시험관내 용해 검정에서 45, 60, 75, 90, 105 min 또는 120 min 이후에 mTOR 억제제의 50%를 방출한다.
- [1077] 생체중합체 전달 방법
- [1078] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의 CAR-발현 세포는 생체중합체 스캐폴드, 예를 들어, 생체중합체 이식물을 통해 대상체에게 투여되거나 또는 전달될 수 있다. 생체중합체 스캐폴드는 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 전달, 확장, 및/또는 분산을 지지하거나 또는 증진시킬 수 있다. 생체중합체 스캐폴드는 자연 발생적 또는 합성적일 수 있는 생체적합성 (예를 들어, 염증 또는 면역 반응을 실질적으로 유도하지 않음) 및/또는 생체분해성 중합체를 포함한다.
- [1079] 적합한 생체중합체의 예는 단독의, 또는 임의의 다른 중합체 조성물과 임의의 농도 및 임의의 비로 조합된 한천, 아가로스, 알기네이트, 알기네이트/칼슘 포스페이트 시멘트 (CPC), 베타-갈락토시다제 ( $\beta$ -GAL), (1,2,3,4,6-펜타아세틸  $\alpha$ -D-갈락토스), 셀룰로스, 키틴, 키토산, 콜라겐, 엘라스틴, 젤라틴, 히알루론산, 콜라겐, 히드록시아파타이트, 폴리(3-히드록시부티레이트-코-3-히드록시-헥사노에이트) (PHBHHx), 폴리(락티드), 폴리(카프로락톤) (PCL), 폴리(락티드-코-글리콜리드) (PLG), 폴리에틸렌 옥사이드 (PEO), 폴리(락트산-코-글리콜산) (PLGA), 폴리프로필렌 옥사이드 (PPO), 폴리비닐 알콜 (PVA), 실크, 대두 단백질, 및 대두 단백질 단리물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 생체중합체는 부착- 또는 이동-촉진 분자, 예를 들어, 림프구의 콜라겐 수용체에 결합하는 콜라겐-모방체 펩티드, 및/또는 자극 분자에 의해 증대 또는 변형되어, 전달될 세포의 전달, 확장, 또는 기능, 예를 들어, 항암 활성을 증진시킬 수 있다. 생체중합체 스캐폴드는 주사가 가능한, 예를 들어, 겔 또는 반-고체, 또는 고체 조성물일 수 있다.
- [1080] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 대상체에게의 전달 전에 생체중합체 스캐폴드 상에 시딩된다. 실시양태에서, 생체중합체 스캐폴드는, 예를 들어, 스캐폴드의 생체중합체에 혼입되거나 또는 접합된 CAR-발현 세포의 활성을 증진시키는 본원에 기재된 하나 이상의 추가의 치료제 (예를 들어, 또 다른 CAR-발현 세포, 항체, 또는 소분자) 또는 작용제를 추가로 포함한다. 실시양태에서, 생체중합체 스캐폴드는, 예를 들어, 종양 내로 주사되거나, 또는 종양에 또는 항종양 효과를 매개하기에 충분할만큼 종양에 근접하여 외과적으로 이식된다. 생체중합체 조성물 및 그의 전달 방법의 추가의 예는 문헌 [Stephan et al., *Nature Biotechnology*, 2015, 33:97-101]; 및 W02014/110591에 기재되어 있다.
- [1081] 제약 조성물 및 치료
- [1082] 본 발명의 제약 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 CAR-발현 세포, 예를 들어, 복수개의 CAR-발현 세포를 하나 이상의 제약상 또는 생리학상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 조합하여 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 완충제 예컨대 중성 완충 염수, 포스페이트 완충 염수 등; 탄수화물 예컨대 글루코스, 만노스, 수크로스 또는 텍스트란, 만니톨; 단백질; 폴리펩티드 또는 아미노산 예컨대 글리신; 항산화제; 킬레이트화제 예컨대 EDTA 또는 글루타티온; 아주반트 (예를 들어, 수산화알루미늄); 및 보존제를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 한 측면에서 정맥내 투여를 위해 제제화된다.
- [1083] 본 발명의 제약 조성물은 치료될 (또는 예방될) 질환에 적절한 방식으로 투여될 수 있다. 투여의 양 및 빈도는 환자의 상태, 및 환자의 질환의 유형 및 중증도와 같은 인자에 의해 결정될 것이지만, 적절한 투여량은 임상 시험에 의해 결정될 것이다.
- [1084] 한 실시양태에서, 제약 조성물은, 예를 들어, 내독소, 미코플라스마, 복제 적격 렌티바이러스 (RCL), p24, VSV-G 핵산, HIV gag, 잔류 항-CD3/항-CD28 코팅된 비드, 마우스 항체, 폴링된 인간 혈청, 소 혈청 알부민, 소 혈청, 배양 배지 성분, 벡터 패키징 세포 또는 플라스미드 성분, 박테리아 및 진균으로 이루어진 군으로부터 선

택되는 오염물이 실질적으로 없으며, 예를 들어, 검출가능한 수준의 오염물이 없다. 한 실시양태에서, 박테리아는 알칼리게네스 파에칼리스(*Alcaligenes faecalis*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenza*), 네이세리아 메닝기티데스(*Neisseria meningitidis*), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumonia*), 및 스트렙토코쿠스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*) 군 A로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나이다.

[1085] "면역학적 유효량", "항종양 유효량", "종양-억제 유효량", 또는 "치료량"이 나타내어지는 경우에, 투여될 본 발명의 조성물의 정확한 양은 연령, 체중, 종양 크기, 감염 또는 전이의 정도, 및 환자 (대상체)의 상태에서의 개별 차이를 고려하여 의사에 의해 결정될 수 있다. 본원에 기재된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 포함하는 제약 조성물은  $10^4$  내지  $10^9$  개 세포/kg 체중, 일부 경우에  $10^5$  내지  $10^6$  개 세포/kg 체중 (그들 범위 내의 모든 정수 값 포함)의 투여량으로 투여될 수 있는 것으로 일반적으로 언급될 수 있다. T 세포 조성물은 또한 이들 투여량으로 다중 횟수로 투여될 수 있다. 세포는 면역요법에 통상적으로 공지된 주입 기술을 사용함으로써 투여될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Rosenberg et al., New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988] 참조).

[1086] 특정 측면에서, 활성화된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 대상체에게 투여하고 이어서 후속적으로 혈액을 채취하고 (또는 분리반출술을 수행하고), 본 발명에 따라 그로부터 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 활성화하고, 환자에게 이들 활성화 및 확장된 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 재주입하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 과정은 수주마다 다수회로 수행될 수 있다. 특정 측면에서, 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)는 10cc 내지 400cc의 혈액 채취물로부터 활성화될 수 있다. 특정 측면에서, 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)는 20cc, 30cc, 40cc, 50cc, 60cc, 70cc, 80cc, 90cc, 또는 100cc의 혈액 채취물로부터 활성화된다.

[1087] 대상 조성물의 투여는 에어로졸 흡입, 주사, 섭취, 수혈, 이식(implantation) 또는 이식(transplantation)에 의한 것을 포함하는, 임의의 편리한 방식으로 수행될 수 있다. 본원에 기재된 조성물은 경동맥으로, 피하로, 피내로, 종양내로, 결절내로, 수질내로, 근육내로, 정맥내 (i.v.) 주사에 의해, 또는 복강내로 환자에게 투여될 수 있다. 한 측면에서, 본 발명의 T 세포 조성물은 피내 또는 피하 주사에 의해 환자에게 투여된다. 한 측면에서, 본 발명의 T 세포 조성물은 i.v. 주사에 의해 투여된다. 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)의 조성물은 종양, 림프절, 또는 감염의 부위 내로 직접 주사될 수 있다.

[1088] 특정한 예시적인 측면에서, 대상체는 백혈구분리반출술을 받을 수 있으며, 여기서 백혈구는 수집, 풍부화, 또는 생체의 고갈되어 관심 세포, 예를 들어, T 세포를 선택하고/거나 단리한다. 이들 T 세포 단리물은 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 확장되고 본 발명의 하나 이상의 CAR 구축물이 도입됨으로써, 본 발명의 CAR T 세포를 생성할 수 있도록 처리될 수 있다. 그를 필요로 하는 대상체는 후속적으로 고용량 화학요법에 이어 말초 혈액 줄기 세포 이식으로의 표준 치료를 받을 수 있다. 특정 측면에서, 이식 이후에 또는 이식과 동시에, 대상체는 본 발명의 확장된 CAR T 세포의 주입을 받는다. 추가의 측면에서, 확장된 세포는 수술 전에 또는 그 이후에 투여된다.

[1089] 환자에게 투여될 상기 치료의 투여량은 치료되는 상태의 정확한 속성 및 치료의 수용자에 따라 달라질 것이다. 인간 투여를 위한 투여량의 스케일링은 관련 기술분야에서 허용되는 실시예에 따라 수행될 수 있다. 예를 들어, 캄파트에 대한 용량은 일반적으로 성인 환자의 경우에 1 내지 약 100 mg 범위 내일 것이며, 이는 통상적으로 1 내지 30일의 기간 동안 매일 투여된다. 바람직한 1일 용량은 1일에 1 내지 10 mg이지만, 일부 경우에 1일에 최대 40 mg만큼의 보다 많은 용량이 사용될 수 있다 (미국 특허 번호 6,120,766에 기재되어 있음).

[1090] 한 실시양태에서, CAR은, 예를 들어, 시험관내 전사를 사용하여 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포) 내로 도입되고, 대상체 (예를 들어, 인간)는 본 발명의 CAR 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)의 초기 투여, 및 본 발명의 CAR 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)의 1회 이상의 후속 투여를 제공받으며, 여기서 1회 이상의 후속 투여는 이전 투여 후 15일 미만에, 예를 들어, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 또는 2일에 투여된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 CAR 면역 이펙터 세포 (예를 들어 T 세포, NK 세포)의 1회 초과 투여는 1주에 대상체 (예를 들어, 인간)에게 투여되며, 예를 들어, 본 발명의 CAR 면역 이펙터 세포 (예를 들어 T 세포, NK 세포)의 2, 3, 또는 4회 투여가 1주에 투여된다. 한 실시양태에서, 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)는 1주에 1회 초과 투여의 CAR 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)의 투여 (예를 들어, 1주에 2, 3 또는 4회 투여) (본원에서 사이클로로 지칭됨)를 받고, 이어서 어떠한 CAR 면역 이펙터 세



포 (예를 들어, T 세포, NK 세포) 투여도 없는 1주에 이어서, CAR 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)의 1회 이상의 추가의 투여 (예를 들어, 1주에 CAR 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)의 1회 초과)의 투여)가 대상체에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)는 CAR 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)의 1회 초과 사이클을 받고, 각각의 사이클 사이의 시간은 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 또는 3일 미만이다. 한 실시양태에서, CAR 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)는 1주에 3회 투여 동안 격일로 투여된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 CAR 면역 이펙터 세포 (예를 들어 T 세포, NK 세포)는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8주 또는 그 초과 동안 투여된다.

[1091] 한 측면에서, 본 발명의 CAR-발현 세포는 렌티바이러스 바이러스 벡터, 예컨대 렌티바이러스를 사용하여 생성된다. 그러한 방식으로 생성된 세포, 예를 들어, CART는 안정한 CAR 발현을 가질 것이다.

[1092] 한 측면에서, CAR-발현 세포, 예를 들어, CART는 바이러스 벡터 예컨대 감마레트로바이러스 벡터, 예를 들어, 본원에 기재된 감마레트로바이러스 벡터를 사용하여 생성된다. 이들 벡터를 사용하여 생성된 CART는 안정한 CAR 발현을 가질 수 있다.

[1093] 한 측면에서, CART는 형질도입 후 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15일 동안 CAR 벡터를 일시적으로 발현한다. CAR의 일시적 발현은 RNA CAR 벡터 전달에 의해 실행될 수 있다. 한 측면에서, CAR RNA는 전기천공에 의해 T 세포 내로 형질도입된다.

[1094] 일시적으로 발현하는 CAR 면역 이펙터 세포 (예를 들어, T 세포, NK 세포)를 사용하여 (특히, 뮤린 scFv 보유 CART로) 치료되는 환자에서 발생할 수 있는 잠재적인 이슈는 다중 치료 후의 아나필락시스이다.

[1095] 이러한 이론에 얽매이지는 않지만, 이러한 아나필락시스 반응은 체액성 항-CAR 반응, 즉, 항-IgE 이소형을 갖는 항-CAR 항체가 발생하는 환자에 의해 유발될 수 있는 것으로 여겨진다. 환자의 항체 생산 세포는 항원에 노출에서 10 내지 14일 중단이 있는 경우에 IgG 이소형 (아나필락시스를 유발하지 않음)으로부터 IgE 이소형으로 부류 전환을 겪는 것으로 여겨진다.

[1096] 환자가 일시적 CAR 요법 (예컨대 RNA 형질도입에 의해 생성된 것들)의 과정 동안 항-CAR 항체 반응을 생성할 위험이 큰 경우, CART 주입 중단은 10 내지 14일 초과로 지속되어서는 안된다.

[1097] 실시예

[1098] 본 발명은 하기 실험 실시예를 참조하여 추가로 상세히 기재된다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공되고, 달리 명시되지 않는 한 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 따라서, 본 발명은 어떠한 방식으로든 하기 실시예에 제한되는 것으로 해석되어서는 안되고, 대신에 본원에 제공된 교시의 결과로서 분명해지는 임의의 및 모든 변형을 포괄하는 것으로 해석되어야 한다.

[1099] CLL을 갖는 환자의 CART19를 사용한 치료

[1100] 환자 UPCC04409-10을 CLL에 대해 자가 CART19 T 세포를 사용하여 치료하였다. 치료는 CLL의 완전 완화를 일으켰다.

[1101] CART 세포 집단의 분석

[1102] 도 1에 제시된 바와 같이, 환자 UPCC04409-10에서의 CART 세포를 혈액을 샘플링함으로써 시간 경과에 따라 모니터링하였다. 세포에서의 BBZ 발현의 양을 결정하였다 (적색). V베타5.1 TCR 패밀리로부터의 서열의 카피의 수를 결정하였다 (청색). 측정 둘 다를 CART 세포의 제2 주입 후 나타내어진 날에 수집된 샘플로부터 수행하였다. 도 2에 제시된 바와 같이, 환자 UPCC04409-10으로부터의 T-세포 수용체 레퍼토리를 CART 주입 후 제28일 (도 2a) 또는 제51일 (도 2b)에 수집된 샘플로부터 결정하였다. 이는 제51일에 T-세포 수용체의 TCRBV05-01 패밀리의 존재비를 보여주며 이는 시간 경과에 따른 클론 확장을 나타낸다. 도 3에 제시된 바와 같이, 환자 UPCC04409-10으로부터 단리된 T-세포를 시간 경과에 따라 (제50일 및 제51일) CAR19 및 2개의 상이한 TCR 패밀리를 유전자의 동시 발현에 대해 분석하고 투입된 물질 (생성물)과 비교하였다: 상부 패널은 TCR 패밀리를 Vb13.1이고; 하부 패널은 TCR 패밀리를 Vb5.1을 나타냄. 데이터는 CAR19 양성 세포가 제50일과 제51일 사이에 신속하게 풍부화되는 단일 TCR 패밀리를 유전자 (Vb5.1)를 함유한다는 것을 입증한다. 도 4에 제시된 바와 같이, 환자 UPCC04409-10으로부터의 CD8 양성 세포의 T-세포 수용체 레퍼토리를 CART 주입 후 제51일에 수집된 샘플로부터 결정하였다. 이는 제51일에 T-세포 수용체의 TCRBV05-01 패밀리의 존재비를 보여주며 이는 시간 경과에 따른 CD8 양성 세포의 클론 확장을 나타낸다.

- [1103] 지속성 CART 클론의 분석
- [1104] 도 6에 제시된 바와 같이, 음과 단편화된 DNA를 환자 #으로부터의 T-세포로부터 발생시켰다. 이 물질을 CAR19 삽입물에 인접한 게놈 서열을 증폭시키는 데 사용하였다. 나타내어진 유전자는 게놈에서 CAR19에 인접한 주입된 생성물 (D0)에 비해 풍부화되는 것으로 확인되었다. 나타내어진 CART 주입 후 상이한 시점에서 (d=일; m=개월), 인접한 유전자의 상이한 상대 존재비가 관찰되었으며, Tet2 존재비는 제51일에 말초 혈액 (PBMC) 및 CAR+CD8+ T-세포 샘플 둘 다에서 피크에 도달하였다.
- [1105] 도 7에 제시된 바와 같이, CAR19 유전자의 삽입의 부위를 Tet2 유전자에 맵핑하였다. 보다 구체적으로, 삽입은 Tet2 유전자의 엑손 9와 10 사이에서 발생하였다. Tet2에 대한 측매 도메인은 엑손 11에 존재한다. 이 위치에서의 삽입은 이상 mRNA 전사체의 발현을 일으키거나 또는 기능적 (야생형) Tet2의 발현을 감소시킬 수 있다.
- [1106] 도 8에 제시된 바와 같이, 환자 UPCC04409-10으로부터 단리된 mRNA로부터의 Tet2 유전자의 전사체를 도면의 우측에 나타내어진 바와 같이 Tet2 또는 CAR19 또는 둘 다의 나타내어진 영역에 걸친 프라이머를 사용한 RTPCR에 의해 평가하였다. Rxn 3은 엑손 9 및 10에 걸친 Tet2 전사체의 영역을 증폭시키도록 설계된 프라이머를 함유한다. Rxn 6, 7, 8, 9, 및 10은 CAR19 렌티바이러스의 나타내어진 부분을 증폭시키도록 설계된 프라이머이다. Rxn 12-16은 Tet2 전사체의 엑손 9 서열 뿐만 아니라 CAR19 렌티바이러스 구축물로부터의 서열을 함유하는 프라이머의 쌍이다. 이들 데이터는 전사체가 Tet2 서열 뿐만 아니라 CAR19 서열을 둘 다 함유하는 Tet2 유전자좌로부터 생성된다는 것을 나타낸다.
- [1107] Tet2 기능의 분석
- [1108] 도 10에 제시된 바와 같이, Tet2의 효소적 활성이 개략화된다 (도 10a). Tet 패밀리 단백질은 5-메틸시토신 (5-mc)을 5-히드록시메틸시토신 (5-hmc)으로 전환시키고 이어서 5-포르밀시토신 (5-fmc)으로 전환시켜 탈메틸화된 시토신을 생성한다. 메틸화된 DNA는 전사 프로파일에 영향을 미치는 것으로 알려진 후성적 상태이다. 환자 UPCC04409-10으로부터의 T-세포의 메틸화 상태를 평가하였다 (도 10b). 환자의 T-세포를 TCRVb5.1 (Tet2에 CAR19 삽입물을 함유함)에 대해 염색하고 5-hmc 및 5-fmc를 TCRVb5.1 양성 (적색) 및 TCRVb5.1 음성 (청색) 집단에서 유동 세포측정법에 의해 평가하였다. 이 데이터는 Tet2 유전자에 CAR19 삽입물을 함유하는 세포가 탈메틸화에 결함이 있다는 것을 나타낸다.
- [1109] T 세포의 shRNA Tet2 억제제를 사용한 치료
- [1110] 물질 및 방법
- [1111] 렌티-바이러스 제조 및 Jurkat 세포에의 감염
- [1112] 렌티-바이러스를 15cm 293T 세포로부터 제조하였다. 간략하게, 1천만개 293T 세포를 제-1일에 콜라겐 코팅된 15cm 접시 상에 시딩하였다. 제0일에, 15ug shRNA 벡터 (즉, TET2-표적화 또는 대조군 shRNA를 코딩하는 서열을 포함하는 벡터), 15ug Gag/pol 벡터, 및 5ug VSV-G 벡터를 리포펙타민(Lipofectamin) 2000 (인비트로젠)을 사용하여 형질감염시켰다. 24시간 후 (제1일)에, 배지를 교체하였다. 배지를 교제한 후, 바이러스 상층액을 제2일 및 제3일에 수거하였다. 바이러스를 렌티(Lenti)-X 농축기 (3:1 부피 비, 클론테크(Clonetech), Cat#: 631231)로 농축시켰다. 100ul의 바이러스를 6 ug/ml의 폴리브렌의 존재 하에 50만개 jurkat 세포에 첨가하였다. 세포를 32℃에서 90 min, 2000 rpm으로 스핀-감염시켰다. 37℃ 인큐베이터에서의 1시간 인큐베이션 후에, 신선한 RPMI 1640 배지를 첨가하고 24-웰 플레이트 내로 옮겼다. 제6일에, 세포를 6-웰 플레이트 내로 2 ug/ml의 최종 농도의 퓨로마이신의 존재 하에 6일 동안 옮겼다.
- [1113] 항체
- [1114] 웨스턴 블롯팅을 위해 사용한 항체는 하기와 같았다:  $\beta$ -액틴 (클론#: 8H10D10, 셀 시그널링); TET2 (클론#: hT2H21F11, 밀리포어); 마우스 IgG(H+L) (HRP 접합됨, Cat#: 115-035-166, 잭슨 이뮤노리서치(Jackson ImmunoResearch)); 토끼 IgG(H+L) (HRP 접합됨, Cat#: 111-035-114, 잭슨 이뮤노리서치).
- [1115] 웨스턴 블롯팅
- [1116] jurkat 세포에서 단백질 수준에서의 TET2 shRNA 녹다운 효율을 검사하기 위해, 세포 용해물을 프로테아제 억제제 콕테일 (시그마) 함유 RIPA 완충제 중에서 제조하였다. 단백질 농도를 BCA 단백질 검정 키트 (피어스 (Pierce), 품목#: 3603904)에 의해 측정하였다. 20ug의 단백질을 SDS-PAGE에 적용한 후 단백질을 iBot 전달 시스템 (인비트로젠, 20V, 11min 30sec)을 사용하여 니트로셀룰로스 막 상에 옮겼다. 막을 실온에서 30min 동



안 5% BSA 함유 TBST 중에서 차단시켰다. 항체를 4℃에서 1:000 희석으로 막과 함께 밤새 인큐베이션하였다. HRP 접합된 2차 항체와의 인큐베이션 후에, 신호를 화학발광 검출 기계 (케미독(Chemidoc); 바이오-라드(Bio-Rad))를 사용하여 검출하였다.

[1117] 정량적 RT-PCR

[1118] jurkat 세포에서 DNA 수준에서의 TET2 shRNA 녹다운 효율을 검사하기 위해, 정량적 역전사 폴리머라제 연쇄 반응 (qRT-PCR)을 수행하였다. RN이지 마이크로 키트(RNeasy Micro Kit) (퀴아젠(Qiagen))를 사용하여 RNA를 추출하였다. mRNA를 RT-PCR을 위한 슈퍼스크립트(SuperScript) III 제1-가닥 합성 시스템 (인비트로젠)을 사용하여 단일-가닥 상보적 DNA (cDNA)로 역전사시켰다. 실시간 PCR을 C1000 터치 써멀 사이클러(Touch Thermal Cycler) (바이오라드)로 수행하였다. SYBR-기반 프로토콜을 사용하여 유전자 발현 (에스에스오어드밴스드 유니버설 SYBR 그린 슈퍼믹스(SsoAdvanced Universal SYBR Green Supermix), 바이오라드)을 검출하였다. PCR 반응을 96-웰 플레이트에서 수행하고 제조업체의 권장 사이클링 파라미터를 사용하여 삼중으로 실행하였다 (3분 동안 95℃에 이어, 15초 동안 95℃ 및 30초 동안 60℃의 40 사이클). 관심 유전자에 대한 사이클 역치 (Ct) 값을 β-액틴에 대한 Ct로 정규화하였다. qRT-PCR을 위해 사용한 프라이머는 하기와 같았다: β-액틴 #1 (정방향 프라이머: CAT GTA CGT TGC TAT CCA GGC (서열식별번호: 1263), 역방향 프라이머: CTC CTT AAT GTC ACG CAC GAT (서열식별번호: 1264); 생성물 크기 250 bp); β-액틴 #2 (정방향 프라이머: CTC ACC ATG GAT GAT GAT ATC GC (서열식별번호: 1265), 역방향 프라이머: CCA CAT AGG AAT CCT TCT GAC CC (서열식별번호: 1266); 생성물 크기 169 bp); TET1 (정방향 프라이머: CAG AAC CTA AAC CAC CCG TG (서열식별번호: 1267), 역방향 프라이머: TGC TTC GTA GCG CCA TTG TAA (서열식별번호: 1268); 생성물 크기 141 bp); TET2 (정방향 프라이머: ATA CCC TGT ATG AAG GGA AGC C (서열식별번호: 1269), 역방향 프라이머: CTT ACC CCG AAG TTA CGT CTT TC (서열식별번호: 1270); 생성물 크기 197 bp); TET3 (정방향 프라이머: CAC CCG GCT CTA TGA AAC CTT (서열식별번호: 1271), 역방향 프라이머: CCA GCC ACT CGA GGT AGT CA (서열식별번호: 1272); 생성물 크기 209 bp); RPLP1 (Cat#: PPH17813G-200, 퀴아젠).

[1119] 유동 세포측정법

[1120] 세포를 FACS 포르테사(Fortessa) (비디)에서 획득하였다. 프리젠테이션을 위한 데이터 처리를 플로우조 (FlowJo) (트리스타 인크.(Treestar Inc.)) 프로그램을 사용하여 수행하였다.

[1121] 결과

[1122] Tet2 shRNA의 녹다운 효율의 검증

[1123] 도 27에 제시된 바와 같이, TET2 shRNA의 녹다운 효율의 검증이 개략화된다. 적색 형광 단백질 (RFP) 및 푸로마이신 저항성 유전자를 발현하는 TET2 및 스크램블 대조군 shRNA 구축물을 qRT-PCR 및 웨스턴 블롯 실험에 의해 TET2 shRNA의 녹다운 효율을 검증하기 위해 jurkat 세포 내로 도입하였다.

[1124] 도 28에 제시된 바와 같이, shRNA 감염된 jurkat 세포는 RFP를 발현한다. RFP 발현을 푸로마이신 처리 후 제6일에 FACS에 의해 결정하였다. RFP 발현에 기초하여, 99% 초과 shRNA 도입된 jurkat 세포가 푸로마이신 처리에 의해 선택되었다. 주목할 만한 것은, TET2 shRNA #3 및 #4 감염된 jurkat 세포는 푸로마이신의 존재 하에 성장하지 않았다. 따라서, TET2 shRNA #3 및 #4 감염된 jurkat 세포는 추가로 처리되지 않았다. 이 데이터는 푸로마이신이 shRNA 감염된 jurkat 세포를 선택하는 데 효과적이라는 것을 나타낸다.

[1125] 도 29에 제시된 바와 같이, tet2의 녹다운 효율은 shRNA에 따라 달라진다. TET2 shRNA 감염된 jurkat 세포에서의 tet1 및 tet2 및 tet3의 mRNA 발현 수준을 결정하기 위해, qRT-PCR 실험을 수행하였다. 스크램블 shRNA와 비교하여, TET2 shRNA #1, #2, #8, 및 #9는 tet2 유전자를 각각 35.6%, 22.7%, 21.6%, 및 76.7%로 녹다운시킨다. 놀랍게도, TET2 shRNA #9는 tet2를 효율적으로 녹다운시키는 한편, 이는 또한 tet1 및 tet3 발현을 각각 43.4% 및 67.3%로 하향-조절한다. β-액틴은 시험된 샘플 사이의 상대 유전자 발현을 정량화하기 위한 내부 대조군으로서의 역할을 한다. qRT-PCR의 신뢰도를 증가시키기 위해, 2개의 β-액틴 프라이머 및 1개의 RPLP1 프라이머를 이 실험에 사용하였다. 이 데이터는 여러 TET2-표적화 shRNA가 TET2의 mRNA의 수준을 감소시킬 수 있으며, shRNA#9가 tet2의 가장 강력한 녹다운 효과를 나타내는 한편, 또한 TET1 및 TET2의 수준에 영향을 미친다는 것을 나타낸다.

[1126] 도 30에 제시된 바와 같이, shRNA에 대한 반응으로 인한 TET2 단백질의 녹다운은 TET2 mRNA 수준의 녹다운과 상호 연관된다. TET2 shRNA 감염된 jurkat 세포에서 TET2의 단백질 발현 수준을 결정하기 위해, 웨스턴 블롯 실험을 수행하였다. 도 29에 제시된 바와 같은 qRT-PCR 데이터와 유사하게, TET2 shRNA #1, #2, #8, 및 #9는 스

크랩블 shRNA에 비해 TET2 단백질 수준을 감소시키는 한편,  $\beta$ -액틴은 시험된 모든 샘플에서 구성적으로 발현된다. 이 데이터는 여러 TET2-표적화 shRNA가 Jurkat 세포에서 TET2 단백질 수준을 감소시킬 수 있으며, shRNA#9가 Tet2의 가장 강력한 녹다운 효과를 나타낸다는 것을 나타낸다.

- [1127] 1차 T 세포의 shRNA Tet2 억제제로의 처리
- [1128] 도 11에 제시된 바와 같이, TET2 shRNA는 정상 인간 T 세포에서 5-hmc 수준을 감소시킨다. mCherry를 발현하는 TET2 및 스크랩블 대조군 shRNA 구축물을 정상 인간 T 세포 내로 도입하였다. 5-hmc 수준을 항-CD3/CD28 비드로의 확장 후 제6일에 FACS에 의한 세포내 염색에 의해 결정하였다. TET2의 녹다운은 전체적인 5-hmc 수준을 감소시켰다.
- [1129] 도 12에 제시된 바와 같이, TET2 shRNA는 Tscm T 세포를 확장시킨다. mCherry를 발현하는 TET2 및 스크랩블 대조군 shRNA 구축물을 정상 인간 T 세포에 도입하였다. CD45RA+CD62L+CCR7+CD27+CD95+ Tscm T 세포를 항-CD3/CD28 비드로의 확장 후 제11일에 FACS 염색에 의해 결정하였다. TET2의 녹다운은 Tscm 표현형을 갖는 T 세포의 확장을 촉진하였다.
- [1130] CRISPR/Cas 유전자 편집 시스템을 사용한 CAR T 세포에서의 Tet2 억제
- [1131] 본 실시예에서, TET2의 억제를 키메라 항원 수용체 (CAR)-발현 T 세포에서 연구하였다.
- [1132] 방법
- [1133] 가이드 RNA 분자
- [1134] 표 5에 열거된 표적화 서열을 포함하는 gRNA 분자를 이 하위실시예에 기재되는 실험을 위해 사용하였다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 gRNA 분자를 이 하위실시예에 기재되는 tracr 및 crRNA 서열을 포함하는 이중 gRNA 분자로서 시험하였다.

[1135] 표 5

| 표적 영역 | TET2 gRNA 표적화 서열                           | 가이드 참조                                           |
|-------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 엑손 9  | CAGAGCACCAGAGUGCCGUC<br>(SEQ ID NO: 1273)  | 9_1 (또한 Tet2_E9_1_Tet2로도 지칭됨)                    |
| 엑손 9  | AGAGCACCAGAGUGCCGUCU<br>(SEQ ID NO: 1274)  | 9_2 (또한 Tet2_E9_2_Tet2로도 지칭됨)                    |
| 엑손 9  | UUCAGACCCAGACGGCACUC<br>(SEQ ID NO: 1275)  | 9_3 (또한 Tet2_E9_3_Tet2로도 지칭됨)                    |
| 엑손 9  | AUGGCAGCACAUUGGUAAGU<br>(SEQ ID NO: 1276)  | 9_4 (또한 Tet2_E9_4_Tet2로도 지칭됨)                    |
| 엑손 9  | CACAUUGGUAAGUUGGGCUG<br>(SEQ ID NO: 1277)  | 9_5 (또한 Tet2_E9_5_Tet2로도 지칭됨)                    |
| 엑손 9  | GACUUGCACAACAUGCAGAA<br>(SEQ ID NO: 1278)  | 9_6 (또한 Tet2_E9_5_Tet2, Ex9-3 또는 crEx9-3으로도 지칭됨) |
| 엑손 7  | UCAUGGAGCAUGUACUACAA<br>(SEQ ID NO: 1279)  | 7_1                                              |
| 엑손 7  | AACUUGCGCCUGUCAGGGGC<br>(SEQ ID NO: 1280)  | 7_2                                              |
| 엑손 7  | CCAAGGAAGUUUAAGCUGCU<br>(SEQ ID NO: 1281)  | 7_3                                              |
| 엑손 7  | CCAAGCAGCUUAAACUCCU<br>(SEQ ID NO: 1282)   | 7_4                                              |
| 엑손 8  | UUGGUGCCAUAAAGAGUGGAC<br>(SEQ ID NO: 1283) | 8_1                                              |
| 엑손 8  | GCAAAACCGUCCACUCUUA<br>(SEQ ID NO: 1284)   | 8_2                                              |
| 엑손 8  | AUAUGUUGGUGCCAUAAGAG<br>(SEQ ID NO: 1285)  | 8_3                                              |
| 엑손 10 | AAAACGGAGUGGUGCCAUUC<br>(SEQ ID NO: 1286)  | 10_1                                             |
| 엑손 10 | GUCUCUGACGUGGAUGAGUU<br>(SEQ ID NO: 1287)  | 10_2                                             |
| 엑손 10 | UUUAUACAAAGUCUCUGACG<br>(SEQ ID NO: 1288)  | 10_3                                             |
| 엑손 10 | AGAGAAGACAAUCGAGAAUU<br>(SEQ ID NO: 1289)  | 10_4                                             |
| 엑손 10 | ACGUCAGAGACUUUGUAUAA                       | 10_5                                             |

[1136]

|      |                                           |                                                  |
|------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|      | (SEQ ID NO: 1290)                         |                                                  |
| 엑손 3 | GGAUAGAACCAACCAUGUUG<br>(SEQ ID NO: 1291) | 3_1 (또한 Tet2_E3_1_Tet2로도 지칭됨)                    |
| 엑손 3 | UUGUAGCCAGAGGUUCUGUC<br>(SEQ ID NO: 1292) | 3_2 (또한 Tet2_E3_2_Tet2로도 지칭됨)                    |
| 엑손 3 | UCUGUUGCCCUCACAUGGU<br>(SEQ ID NO: 1293)  | 3_3 (또한 Tet2_E3_3_Tet2, Ex3-3 또는 crEx3-3으로도 지칭됨) |
| 엑손 3 | GAUAGAACCAACCAUGUUGA<br>(SEQ ID NO: 1294) | 3_4 (또한 Tet2_E3_4_Tet2로도 지칭됨)                    |
| 엑손 3 | UUCUGGAGCUUUGUAGCCAG<br>(SEQ ID NO: 1295) | 3_5 (또한 Tet2_E3_5_Tet2로도 지칭됨)                    |

[1137]

- [1138] CRISPR CAR T 세포의 생성

[1139] 단리 및 동결된 Pan T 세포를 제0일에 해동시키고 CD3/CD28 비드 (CD3/CD28 CTS 디나비즈® 43205D)로 활성화시켰다. 활성화된 T 세포를 제1일에 BCMA CAR (WO2016/0046724에 기재된 바와 같은 BCMA-10 (139109); 본원에서 BCMA-10 CAR로 지칭됨) 또는 CD19 CAR (WO2012/079000의 서열식별번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 CD19 CAR; 본원에서 CD19 CAR로 지칭됨)을 코딩하는 렌티바이러스로 형질도입하였다. 제3일에, 형질도입된 CAR T 세포를 전기천공하여 CRISPR/Cas 시스템을 사전-복합체화된 gRNA/Cas9 리보핵 단백질 ("RNP")의 형태로 도입하였다. RNP를 형성하기 위해, 모든 RNA 샘플을 95°C에서 가열하였다. 에스. 피오게네스 CAS9 단백질 (NLS CAS9 iPROT106154, 37 μM)을 완충제 중에 희석한 후 tracrRNA (서열: AACAGCAUAGCAGAUAUUAAAUAAGGCUAGUCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCAGUGCUGGUUUUUU (서열식별번호: 1296)을 가진 에이엑소 랩스(AXO Labs))를 그에 첨가하였다. CAS9 단백질을 tracrRNA와 혼합한 후, CRISPR RNA를 첨가하였다 (각각의 경우에, 각 crRNA는 서열 nnnnnnnnnnnnnnnnnnnnGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUU (서열식별번호: 40)을 포함하였으며, 여기서 n 잔기는 나타내어진 표적화 서열의 20개 리보핵산 잔기를 나타냄). 사전복합체화된 RNP를 이어서 총 1백만 개 세포에 첨가하였으며, RNP 농도는 3.2 μM이었다. 전기천공을 네온(Neon)® 형질감염 시스템 100 μL 키트 (MPK10096)를 사용한 네온 전기천공기에 의해 1600V, 10ms, 3 펄스에서 수행하였다. 세포를 7일 더 배양 중에 두었다. 세포를 이어서 분할하고, 일부를 유동 세포측정법을 수행하기 위해 사용하였다: CAR (PE), CD3 (PerCP-Cy5.5), CD4 (V450) 및 CD8 (APC)에 대한 염색. 나머지 T 세포를 동결시키고 기능적 검정 및 차세대 서열분석 (NGS) 샘플 생성을 위해 사용하였다.

[1140] 차세대 서열분석 (NGS) 샘플 생성

[1141] 동결된 편집된 세포 펠릿 (상기 기재됨)을 해동시키고 DN이지(DNeasy) 혈액 & 조직 키트 (키아젠, 69506)를 사용하여 처리하여 게놈 DNA를 단리하였다. 용리한 DNA를 사용하여 티타늄 Taq PCR 키트 (클론테크 래보러토리즈 (Clontech Laboratories), 639211) 및 TET2 프라이머 (gRNA의 예상된 표적 부위를 플랭킹하도록 설계된 프라이머)를 사용한 PCR을 실행하였다. PCR 생성물을 퀴아퀵(QIAquick) PCR 정제 키트 (키아젠, 28104)를 사용하여 정제하였다. 정제된 PCR 생성물을 이어서 T7E1 검정을 위해 사용하여 염기 쌍 미스매치를 검증하고 유전자 편집을 확인하였다. PCR 앰플리콘을 표준 넥스테라(Nextera) NGS 라이브러리 프렘 (일루미나(Illumina))에 적용하고 일루미나 MiSeq 서열분석기 상에서 쌍형성된 말단 판독물로 서열분석하였다. 서열분석 판독물을 참조 게놈에 정렬하고 변이체를 호출하였다.

[1142] 시토키인 생산 검정

[1143] 이펙터 세포 (CAR T 세포)를 검정일에 해동시키고 셀로미터(Cellometer) (넥셀콤(Nexcelcom))에서 계수한다. 이들 세포를 이어서 상이한 표적 세포와 2:1의 이펙터:표적 세포 비로 공동 배양한다. 100ul의 공동-배양 상청액을 20h 후에 수거한다. 이들 상청액을 이어서 제조업체의 프로토콜에 따라 메소 스케일 디스커버리(Meso Scale Discovery), 염증유발 패널 1 카탈로그 # N05049A-1 시스템을 사용하여 방출된 시토크인 IL-2 및 IFN-g를 측정하기 위해 사용한다.

[1144] T 세포 증식 검정

[1145] BCMA- 또는 CD19-발현 표적 세포에 대한 반응으로 인한 CAR T 세포 증식을 평가하였다. 표적 세포주는 BCMA 양성 다발성 골수종 세포주, NCI-H929-luc, KMS-11-luc, 및 BCMA-음성 Nalm6luc (CD19-양성 세포주)였다. CAR T 세포를 해동시키고 T 세포 배치 중에서 2시간 동안 인큐베이션하여 회수하였다. 세포를 셀로미터에서 계수하였다. 표적 세포를 10,000 rad로 조사하였다. 조사 후에, 표적 세포를 완전 T 세포 배치 중에서 2회 세척하고 계수하였다. 30,000개 조사된 표적 세포를 이어서 CART 세포와 1:1 비로 공동 배양하였다. 음성 대조군으로서, 배치 단독을 CAR T 세포에 첨가하였다.

[1146] 공동-배양물을 37°C에서 4일 동안 인큐베이션하였다. 제4일에, 공동배양 세포를 CD3-percp cy5.5(이바리오사이언스(Ebioscience):45-0037), CD4-eFlor450(이바리오사이언스:48-0047), 및 CD8-APC(이바리오사이언스 17-0087)로 얼음 상에서 20 min 동안 염색하고 유동 세포측정법에 의해 카운트브라이트 엡솔루트 카운팅 비드 (CountBright Absolute Counting Bead) (라이프 테크놀로지스)에 비해 측정하여 상대 세포 수를 결정하였다. CAR 발현을 각각 얼음 상에서 20 min의 2 단계 인큐베이션: 바이오틴닐화-단백질 L + 스트렙타빈딘-PE (잭슨 면역 노 리서치)에 의해 측정하였다. 유동 세포측정법 데이터를 BD 5 레이저 포르테사를 사용하여 획득하고 플로우 조 소프트웨어에 의해 분석하였다.

[1147] 결과

- [1148] 도 13a 및 13b는 Tet2 CRISPR의 존재 및 부재 하에 전기천공된 세포에서의 CAR 발현을 나타낸다. 도 13a는 CAR+ T 세포를 결정하기 위한 게이팅 전략을 나타낸다. 림프구를 둘러싸인 바와 같이 전방 산란 (FSC-A) 및 측방 산란 (SSC-A)을 사용하여 선택하였다. CD3-발현 세포를 이어서 선택하였다 (중앙 패널). 막대에 의해 나타내어진 CAR 양성 (비오틴화 단백질 및 스트렙타비딘-PE에 의한 CAR 검출을 사용한 PE 양성 세포) 세포를 이어서 음성 대조군 피크에 비해 게이팅에 의해 결정하였다. 도 13b는 CAR 양성 세포의 백분율의 정량화를 나타낸다. 세포를 나타내어진 바와 같이 BCMA-10 CAR 또는 CD19 CAR로 형질도입하였다. 세포를 Cas9 단백질, 트래이서 RNA, 및 Tet2를 표적화하는 나타내어진 가이드 RNA (엑손 3을 표적화하는 Ex3-3 또는 엑손 9를 표적화하는 Ex9-6)를 함유하는 RNP로 전기천공하거나, 또는 전기천공하지 않았다. CAR 발현을 비드로의 세포 활성화 10일 후에 결정하였다. 이들 데이터는 Tet2의 편집이 T 세포에서 CAR 발현에 영향을 미치지 않는다는 것을 나타낸다.
- [1149] 도 14는 CAR 형질도입 및 Tet2 편집 후에 CD4 및 CD8 양성 세포의 정량화를 나타낸다. 세포를 10일 비드 확장의 종료 시에 CD3, CD4, CD8, 및 CAR 발현에 대해 염색하였다. 좌측 패널은 CD3+ 세포의 전체 집단에서의 CD4 및 CD8 양성 세포의 백분율을 나타낸다. 우측 패널은 또한 CAR+인 CD3+ 세포의 집단에서의 CD4 및 CD8 양성 세포의 백분율을 나타낸다. 세포를 나타내어진 바와 같이 BCMA-10 CAR 또는 CD19 CAR로 형질도입하거나 또는 비형질도입된 (UTD) 채로 남겼다. 세포를 Cas9 단백질, 트래이서 RNA, 및 Tet2를 표적화하는 나타내어진 가이드 RNA (엑손 3을 표적화하는 Ex3-3 및 엑손 9를 표적화하는 Ex9-6)를 함유하는 RNP로 전기천공하거나, 또는 전기천공하지 않았다. 이들 데이터는 Tet2의 편집이 비드-기반 확장 과정의 시간의 윈도우 동안 CD8 세포의 백분율의 작지만 일정한 감소 및 CD4의 백분율의 증가를 유발한다는 것을 나타내었다.
- [1150] 도 15는 10일 동안의 비드 확장 후의 세포 수율 및 생존율을 나타낸다. mL당 세포의 수 (좌측 패널) 및 세포의 생존율 (우측 패널)을 10일 비드 확장 과정 후에 셀로미터에 의해 측정하였다. 세포를 나타내어진 바와 같이 BCMA-10 CAR 또는 CD19 CAR로 형질도입하거나 또는 비형질도입된 (UTD) 채로 남겼다. 세포를 Cas9 단백질, 트래이서 RNA, 및 Tet2를 표적화하는 나타내어진 가이드 RNA (엑손 3을 표적화하는 Ex3-3 및 엑손 9를 표적화하는 Ex9-6)를 함유하는 RNP로 전기천공하거나, 또는 전기천공하지 않았다. 이들 데이터는 Tet2 편집이 CRISPR/Cas9 부재 세포에 비해 세포 수 및 생존율의 증가를 유발하며, 엑손 9 표적화 가이드 (ex9-6)가 비형질도입된 세포 뿐만 아니라 CAR 형질도입된 세포에 가장 큰 영향을 나타낸다는 것을 나타낸다.
- [1151] 도 16은 CAR에 의해 인식되는 항원에 대해 양성 또는 음성인 세포에 대한 반응으로 인한 IL-2 생산을 나타낸다. CART 세포 또는 비형질도입된 세포 (UTD)를 BCMA-양성/ CD19-음성 세포 (KMS11 및 NCIH929) 또는 BCMA-음성/CD19-양성 세포 (NALM6)와 함께 공동-배양하고 배지 내로의 시토카인 분비를 측정하였다. IL-2 (pg/ml) 수준이 제시된다. 세포를 상기 기재된 바와 같이 제조하였다. 이들 데이터는 Tet2 편집이 항원에 대한 반응으로 인한 T 세포에 의한 IL-2 생산의 증가를 유발하며 엑손 9 표적화 가이드 (Ex9-6)가 가장 큰 효과를 나타낸다는 것을 나타내었다.
- [1152] 도 17은 인터페론 감마 생산을 나타낸다. CART 세포 또는 비형질도입된 세포 (UTD)를 BCMA-양성/ CD19-음성 세포 (KMS11 및 NCIH929) 또는 BCMA-음성/ CD19-양성 세포 (NALM6)와 함께 공동-배양하고 배지 내로의 시토카인 분비를 측정하였다. 인터페론 감마 (IFN- $\gamma$ ) (pg/ml) 수준이 제시된다. 세포를 상기 기재된 바와 같이 제조하였다. 이들 데이터는 Tet2 편집이 항원에 대한 반응으로 인한 T 세포에 의한 인터페론 감마 생산의 증가를 유발하며, 엑손 9 표적화 가이드 (Ex9-6)가 가장 큰 효과를 나타낸다는 것을 나타내었다.
- [1153] 도 18은 항원-유도된 CAR-T 세포 증식을 나타낸다. CART 세포 또는 비형질도입된 세포 (UTD)를 BCMA-양성/CD19-음성 세포 (KMS11 및 NCIH929) 또는 BCMA-음성/CD19-양성 세포 (NALM6)와 함께 또는 표적 세포 없이 (배지) 공동-배양하고 CAR 양성 T 세포의 증식을 측정하였다. 세포를 상기 기재된 바와 같이 제조하였다. 이들 데이터는 Tet2 편집이 항원에 대한 반응으로 인한 CAR+ T 세포 증식의 증가를 유발하며, 엑손 9 표적화 가이드 (CrEx9-6)가 가장 큰 효과를 나타낸다는 것을 나타내었다.
- [1154] 도 19는 항원-유도된 총 T 세포 증식을 나타낸다. CART 세포 또는 비형질도입된 세포 (UTD)를 BCMA-양성/CD19-음성 세포 (KMS11 및 NCIH929) 또는 BCMA-음성/CD19-양성 세포 (NALM6)와 함께 또는 표적 세포 없이 (배지) 공동-배양하고 모든 CD3+ T 세포의 증식을 측정하였다. 세포를 상기 기재된 바와 같이 제조하였다. 이들 데이터는 Tet2 편집이 항원에 대한 반응으로 인한 CD3+ T 세포 증식의 증가를 유발하며, 엑손 9 표적화 가이드 (CrEx9-6)가 가장 큰 효과를 나타낸다는 것을 나타내었다.
- [1155] 도 20은 항원-유도된 CAR+ T 세포 증식을 나타낸다. CART 세포 또는 비형질도입된 세포 (UTD)를 BCMA-양성/CD19-음성 세포 (KMS11 및 NCIH929) 또는 BCMA-음성/CD19-양성 세포 (NALM6)와 함께 또는 표적 세포 없이 (배



지) 공동-배양하고 모든 CD4+ CD3+ T 세포의 증식을 측정하였다. 세포를 상기 기재된 바와 같이 제조하였다. 이들 데이터는 Tet2 편집이 항원에 대한 반응으로 인한 CD4+ T 세포 증식의 증가를 유발하며, 엑손 9 표적화 가이드 (CrEx9-6)가 가장 큰 효과를 나타낸다는 것을 나타내었다.

[1156] 도 21은 항원-유도된 CAR+ CD4+ T 세포 증식을 나타낸다. CART 세포 또는 비형질도입된 세포 (UTD)를 BCMA-양성/CD19-음성 세포 (KMS11 및 NCIH929) 또는 BCMA-음성/CD19-양성 세포 (NALM6)와 함께 또는 표적 세포 없이 (배지) 공동-배양하고 모든 CAR+CD4+ CD3+ T 세포의 증식을 측정하였다. 세포를 상기 기재된 바와 같이 제조하였다. 이들 데이터는 Tet2 편집이 항원에 대한 반응으로 인한 CAR+CD4+ T 세포 증식의 증가를 유발하며, 엑손 9 표적화 가이드 (CrEx9-6)가 가장 큰 효과를 나타낸다는 것을 나타내었다.

[1157] 도 22는 항원-유도된 CD8+ T 세포 증식을 나타낸다. CART 세포 또는 비형질도입된 세포 (UTD)를 BCMA-양성/CD19-음성 세포 (KMS11 및 NCIH929) 또는 BCMA-음성/CD19-양성 세포 (NALM6)와 함께 또는 표적 세포 없이 (배지) 공동-배양하고 모든 CD8+ CD3+ T 세포의 증식을 측정하였다. 세포를 상기 기재된 바와 같이 제조하였다. 이들 데이터는 Tet2 편집이 항원에 대한 반응으로 인한 CD8+ T 세포 증식의 증가를 유발하며, 엑손 9 표적화 가이드 (CrEx9-6)가 가장 큰 효과를 나타낸다는 것을 나타내었다.

[1158] 도 23은 항원-유도된 CAR+ CD8+ T 세포 증식을 나타낸다. CART 세포 또는 비형질도입된 세포 (UTD)를 BCMA-양성/CD19-음성 세포 (KMS11 및 NCIH929) 또는 BCMA-음성/CD19-양성 세포 (NALM6)와 함께 또는 표적 세포 없이 (배지) 공동-배양하고 모든 CAR+CD8+ CD3+ T 세포의 증식을 측정하였다. 세포를 상기 기재된 바와 같이 제조하였다. 이들 데이터는 Tet2 편집이 항원에 대한 반응으로 인한 CAR+CD8+ T 세포 증식의 증가를 유발하며, 엑손 9 표적화 가이드 (CrEx9-6)가 가장 큰 효과를 나타낸다는 것을 나타내었다.

[1159] 도 24는 Tet2 표적화 CRISPR/Cas 시스템의 도입에 의한 % 편집, 및 % 프레임시프트를 나타낸다. Cas9 단백질, 트레이서 RNA, 및 Tet2의 엑손 3 또는 엑손 9를 표적화하는 나타내어진 가이드 RNA를 함유하는 RNP의 전기천공 후 1차 T 세포에서의 편집의 수준이 제시된다. 참조 게놈에 비한 뉴클레오타이드의 관찰된 삽입 또는 결실의 백분율은 중앙 칼럼에 제시된다 (평균 % 삽입/결실). 오픈 리딩 프레임에 시프트를 일으키는 편집은 최우측 칼럼에 제시된다 (평균 % 프레임시프트). 이들 데이터는 삼중값의 평균이다. 이들 데이터는 이들 가이드 RNA 서열을 갖는 1차 T 세포에서 고도로 효율적인 게놈 편집을 나타낸다.

[1160] 각각의 gRNA에 대한 표적 부위에 또는 그 근처에 존재하는 삽입 및 결실 패턴을 차세대 서열분석에 의해 평가하였다. 간략하게, T 세포를 나타내어진 가이드 RNA를 함유하는 RNP로 전기천공하였다. 48시간 후에, DNA를 단리하고 서열분석을 위해 처리하였다. 도 25는 Tet2의 엑손 3을 표적화하는 가이드 RNA에 대해 1차 T 세포에서 관찰된 5종의 가장 흔한 indel (삽입 및/또는 결실)을 나타낸다. 도 26은 Tet2의 엑손 9를 표적화하는 가이드 RNA에 대해 1차 T 세포에서 관찰된 5종의 가장 흔한 indel (삽입 및/또는 결실)을 나타낸다. 백분율은 주어진 편집 패턴이 관찰된 빈도를 나타낸다. 삽입은 소문자 뉴클레오타이드 ("a," "g," "c" 또는 "t")에 의해 나타내어지는 반면, 결실은 대시 ("-")에 의해 나타내어진다.

[1161] ATAC-Seq 실험

[1162] Tet2 삽입의 존재 및 부재 하의 CD8+ T 세포를 환자의 주입후 샘플로부터 확장시켰다. 염색질 접근성을 고처리량 서열분석으로의 트랜스포사제-접근가능한 염색질에 대한 검정 (ATAC-seq)을 사용하여 평가하였다. 이는 본질적으로 "바코드가 있는" DNA 단편의 전위에 기초한 전체적인 염색질 매핑을 위한 기술이다. 이들 DNA 단편은 열린 염색질의 영역 내로 혼입되며, 이는 어떤 염색질 영역이 열려있는지 대 닫혀있는지를 결정할 수 있게 한다. 열린 또는 닫힌 영역의 위치에 기초하여, 경로 분석을 "열린"이 "발현된"과 동등하고 "닫힌"이 "억제된"과 동등하다는 가정 하에 수행할 수 있다. 도 30a는 Tet2 파괴를 갖는 환자로부터의 CAR+CD8+ T 세포에서의, Tet2 파괴를 갖지 않는 매칭된 시점에서의 동일한 환자로부터의 CAR-CD8+ T 세포에 비한, ATAC 피크의 벤 다이어그램을 나타낸다. 도 28b는 Tet2 파괴를 갖는 세포 집단에서의, 그의 대응부에 비해 보다 닫힌 ATAC 피크와 연관된 GO 용어를 나타낸다. 도 30b의 유의성은, 적어도 부분적으로, Tet2 파괴를 갖는 CD8+ T 세포의 염색질 랜스케이프가 아마도 보다 "초기 기억-유사" 및 덜 "이펙터-유사"일 수 있는 덜 분화된 세포와 일치할 수 있다는 것이다. 이들은 강건한 및 장기간의 항종양 활성의 제공이 지속되는 것으로 여겨지는 세포의 종이다.

[1163] ShRNA 연구

[1164] 건강한 공여자로부터의 T 세포를 CD3/CD28-코팅된 비드를 통해 24시간 동안 활성화시킨 후, 비-표적화 (대조군) shRNA 또는 Tet2 shRNA로 렌티바이러스 형질도입하였다. 도 32a에 제시된 바와 같이, 녹-다운 효율은 qPCR에

의해 평가되고 50%인 것으로 나타내어졌다 (Tet2가 렌티바이러스 통합을 통해 파괴된 환자에서 발생한 것을 반영할 수 있음). 분화 표현형을 제14일에 CCR7, CD45R0를 검사함으로써 검사하였다. 중심 기억 세포는 CCR7+CD45R0+로 정의되는 반면에, 이펙터 세포는 CCR7-CD45R0-이다. 특히 50% Tet2 녹다운을 갖는 세포에서 분화 표현형을 검사하기 위해, GFP 지시제를 shRNA 구축물에 사용하였다. 결과는 도 32b 및 32c에 제시된다.

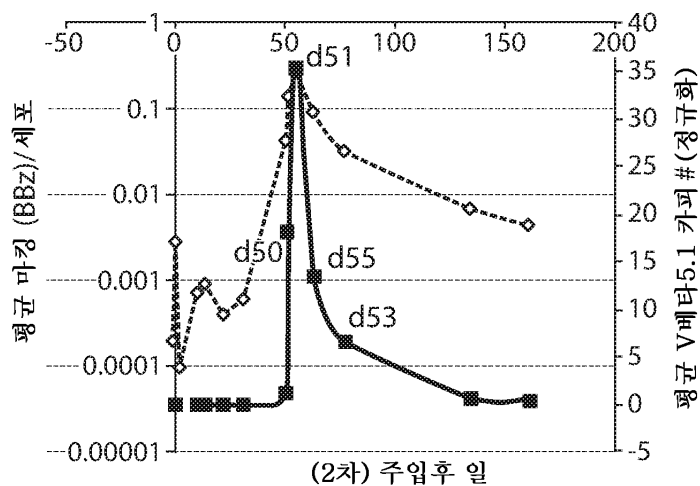
[1165] 추가의 설명 없이, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 선행하는 상기 설명 및 하기 예시적인 실시예를 사용하여, 본 발명의 화합물을 제조 및 이용하고 청구된 방법을 실시할 수 있는 것으로 여겨진다. 하기 작업 실시예는 본 발명의 다양한 측면을 구체적으로 나타내고, 나머지 개시내용을 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[1166] 등가물

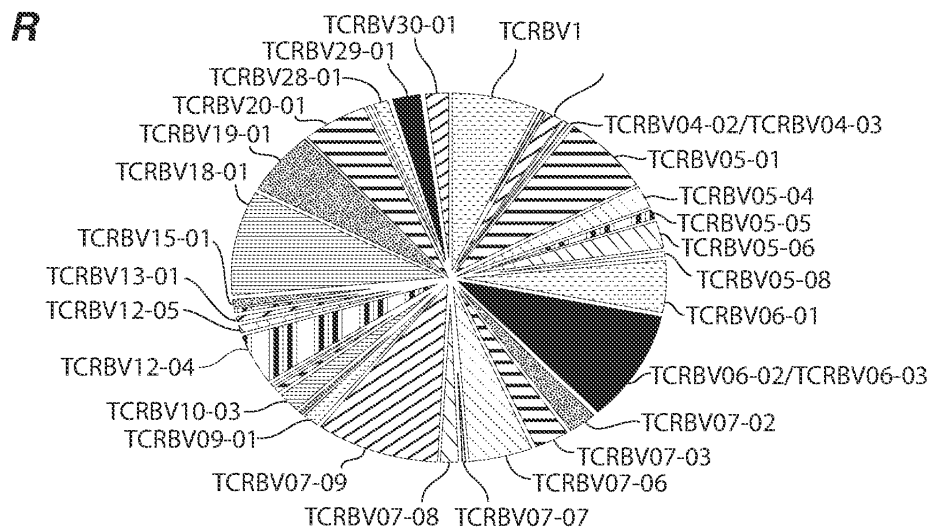
[1167] 본원에 인용된 각각 및 모든 특허, 특허 출원, 및 공개의 개시내용은 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다. 본 발명은 구체적 측면과 관련하여 개시되지만, 본 발명의 다른 측면 및 변형이 관련 기술분야의 다른 통상의 기술자에 의해 본 발명의 진정한 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 고안될 수 있을 것임이 분명하다. 첨부된 청구범위는 모든 이러한 측면 및 등가의 변형을 포함하는 것으로 해석되는 것으로 의도된다.

## 도면

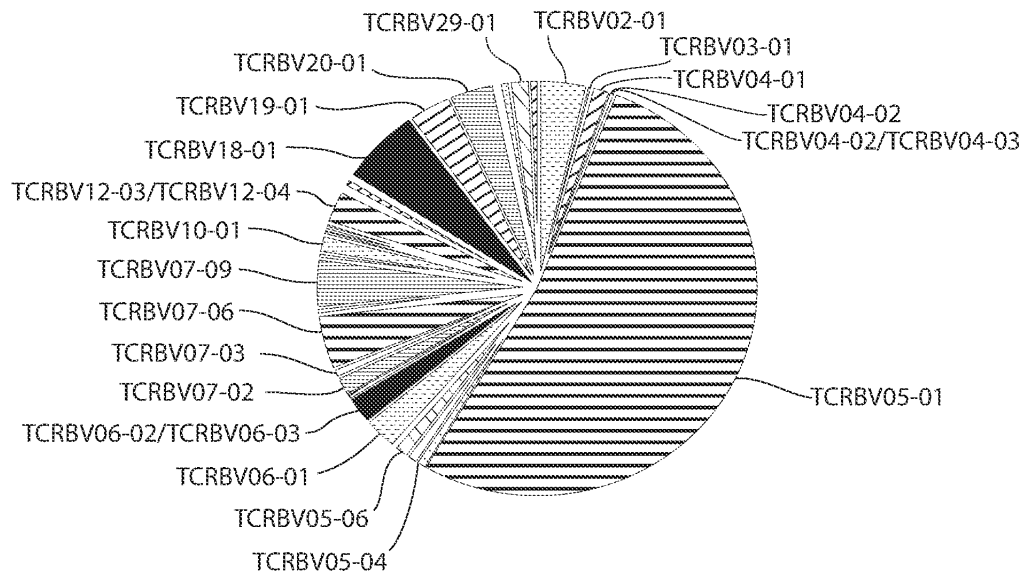
### 도면1



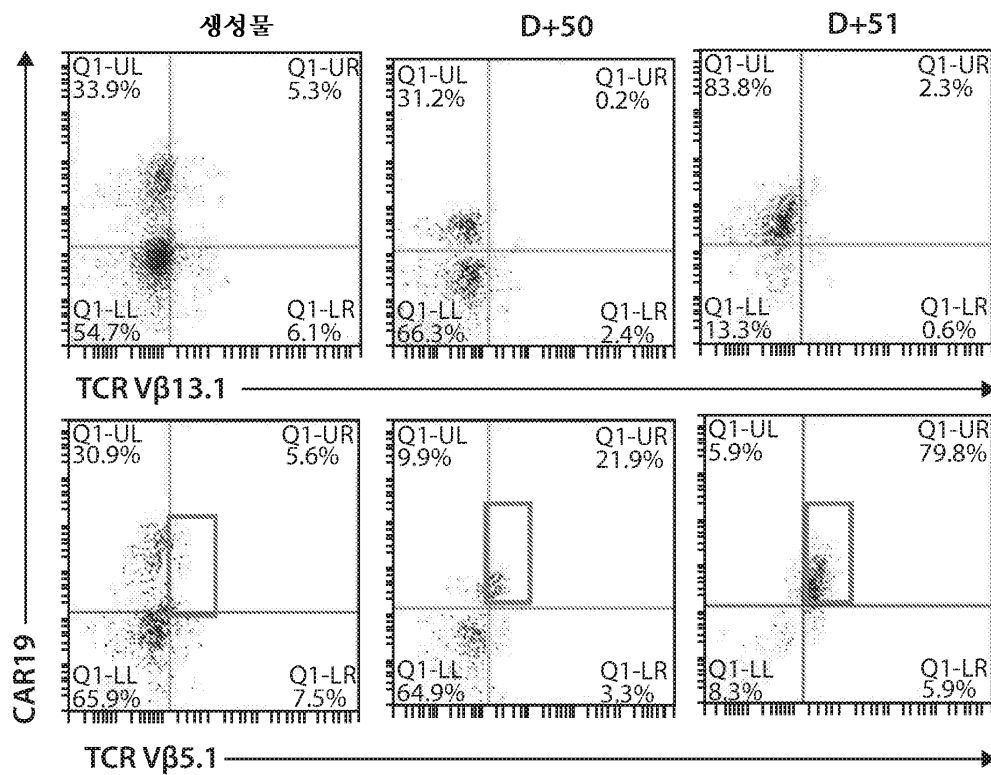
### 도면2a



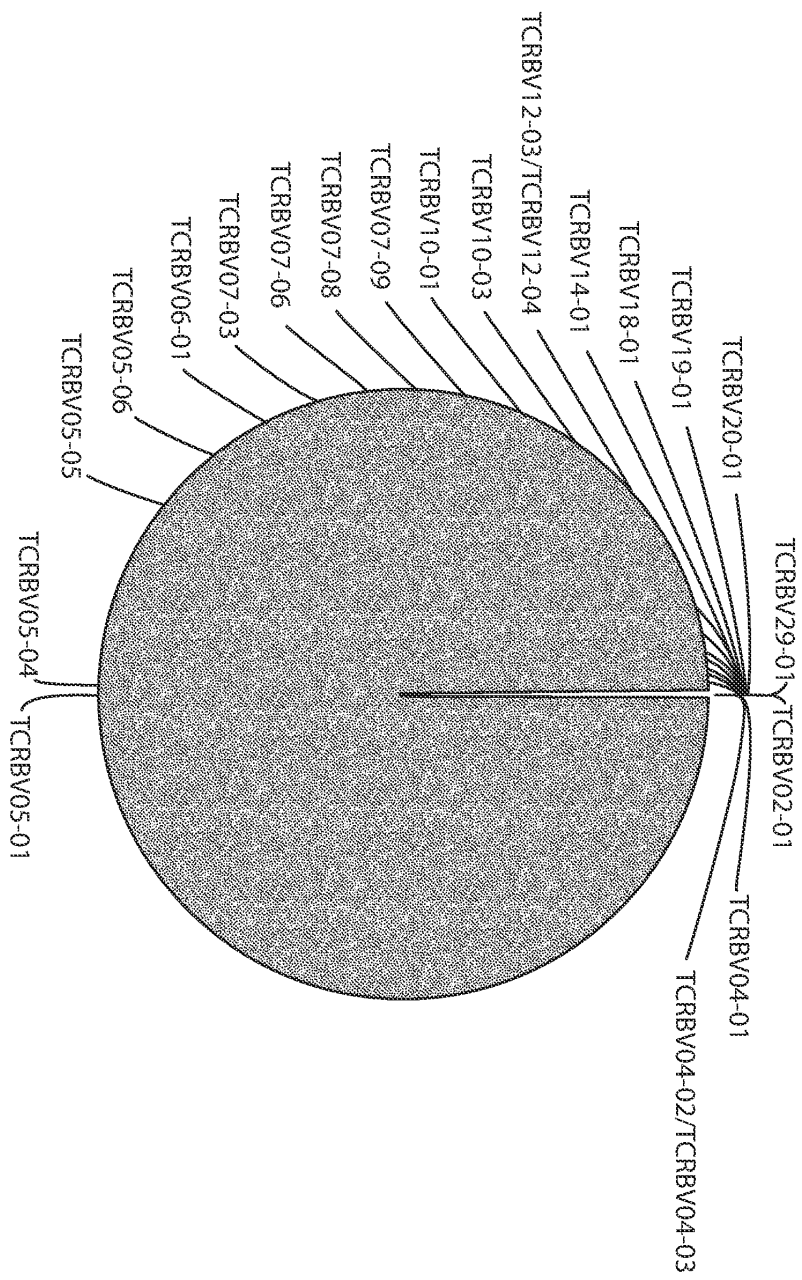
도면2b



도면3



도면4

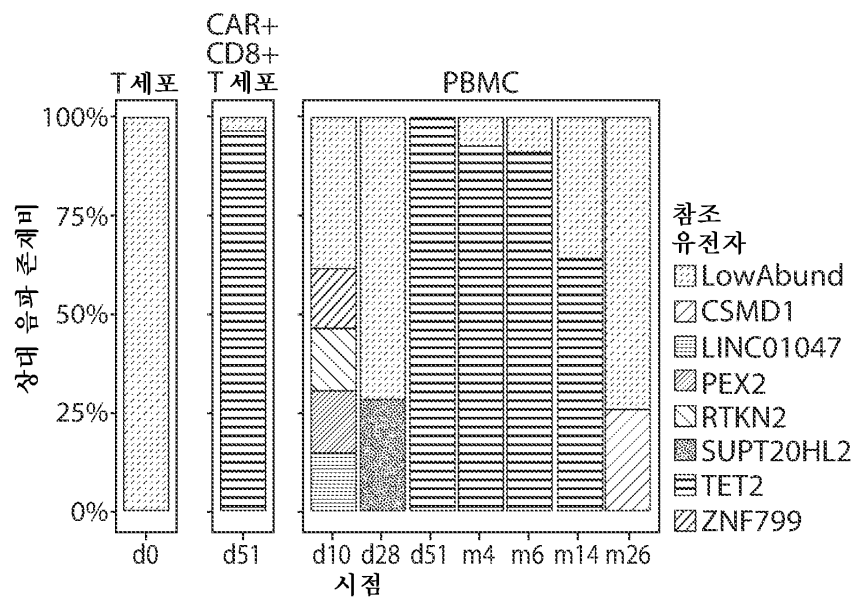


도면5

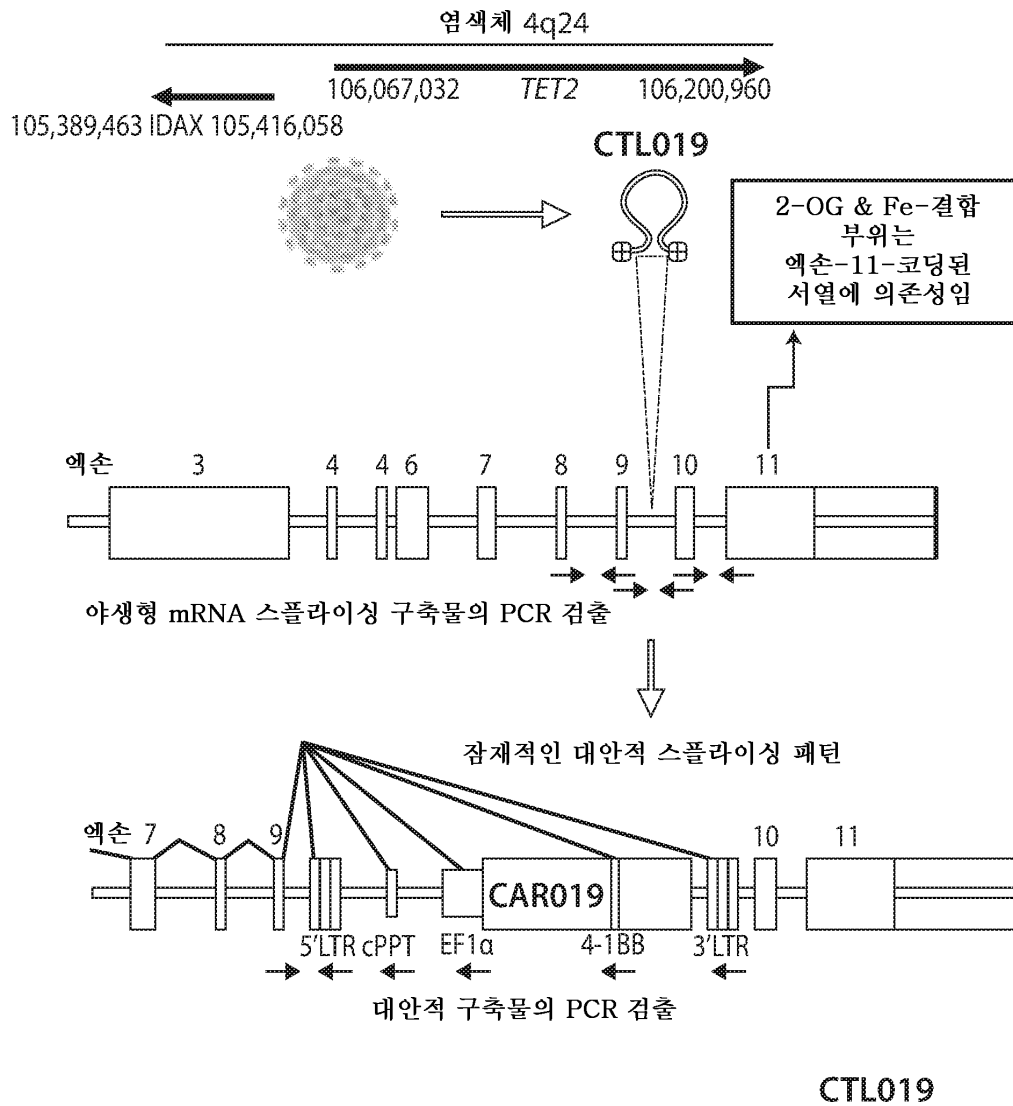
| V             | D          | J             | 아미노산                | 뉴클레오타이드                                        |
|---------------|------------|---------------|---------------------|------------------------------------------------|
| TCRAV13-01    | TCRDD01-01 | TCRAJ34-01*01 |                     | TGTCAGCAAGTATGGGAGGCGACACCGACAGCTCATCTTT       |
| TCRAV04-01*01 | 미해결됨       | TCRAJ30-01*01 | CIYGANRDKLIIF       | TGCCTCGTGGGTGCGACAGAGATGACAAAGATCATCTTT        |
| TCRBV05-01    | TCRBD01-01 | TCRBJ01-02    | CASSLDGSGGGSDDYGYTF | GCGCCAGCAGCTTGACGGTTGGGGACAGGGGATCGGACTAAGGCTA |
| 비-주형화된 삽입     |            |               |                     |                                                |
| D 유전자         |            |               |                     |                                                |



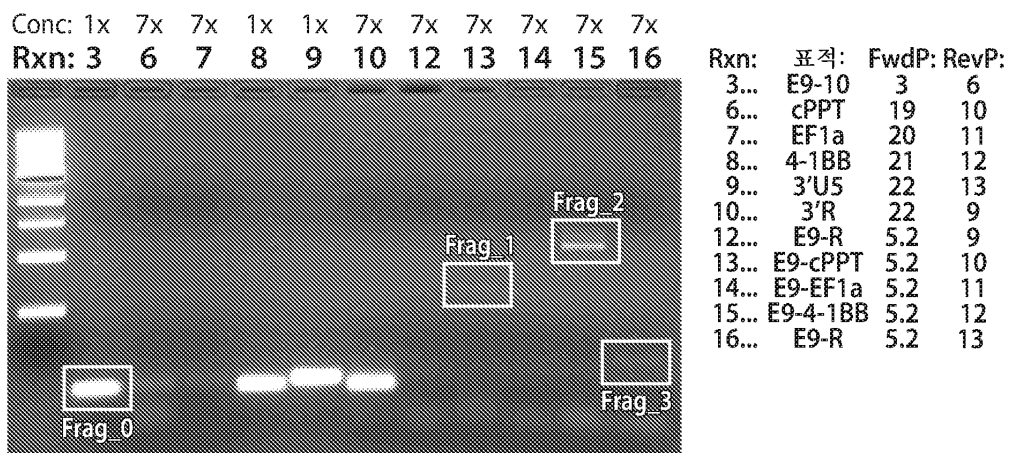
도면6



도면7

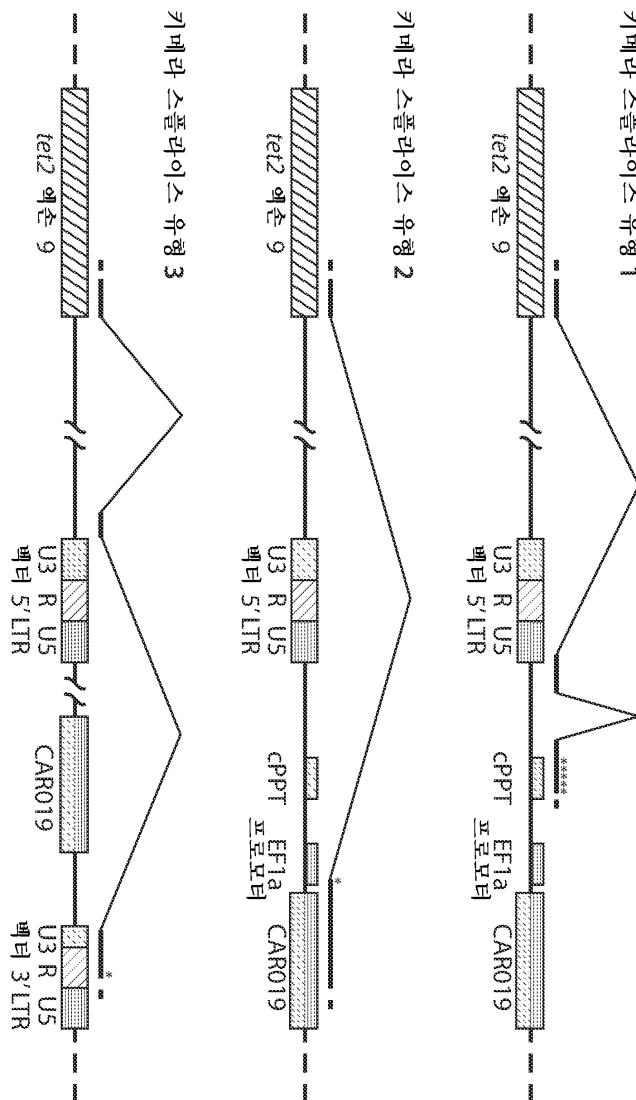


도면8

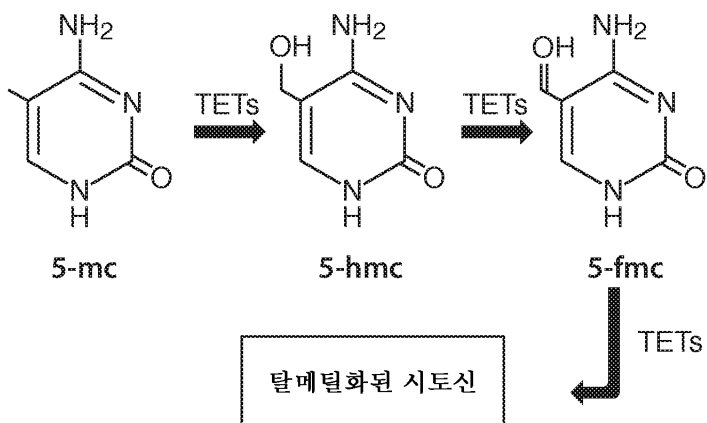


도면9

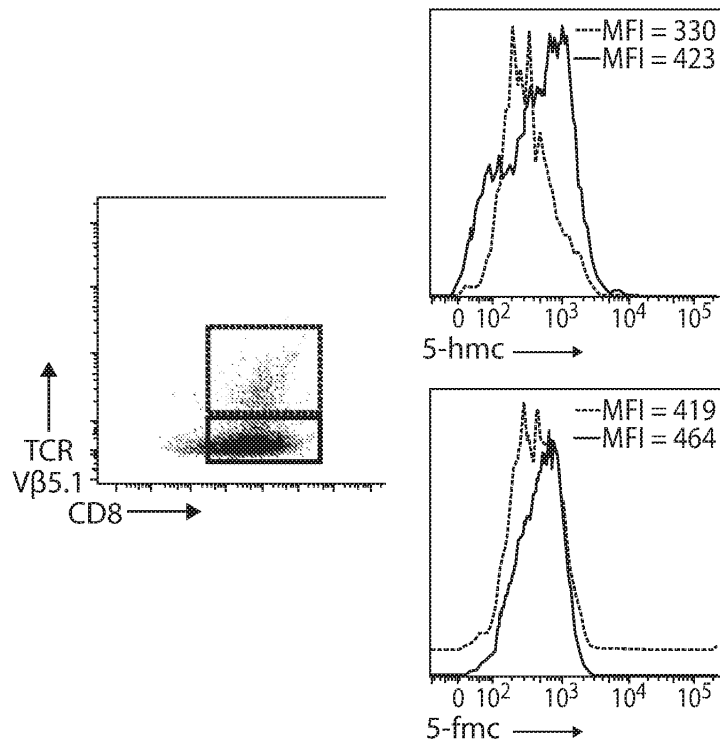
\* = 인-프레임 정지 코돈



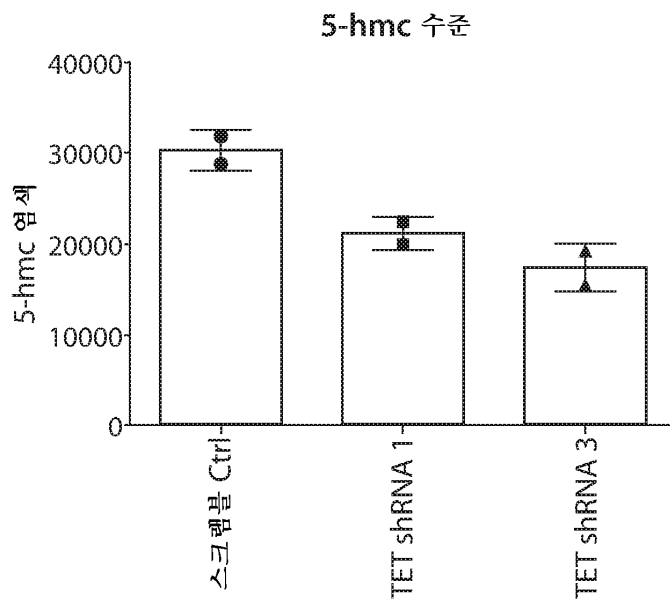
도면10a



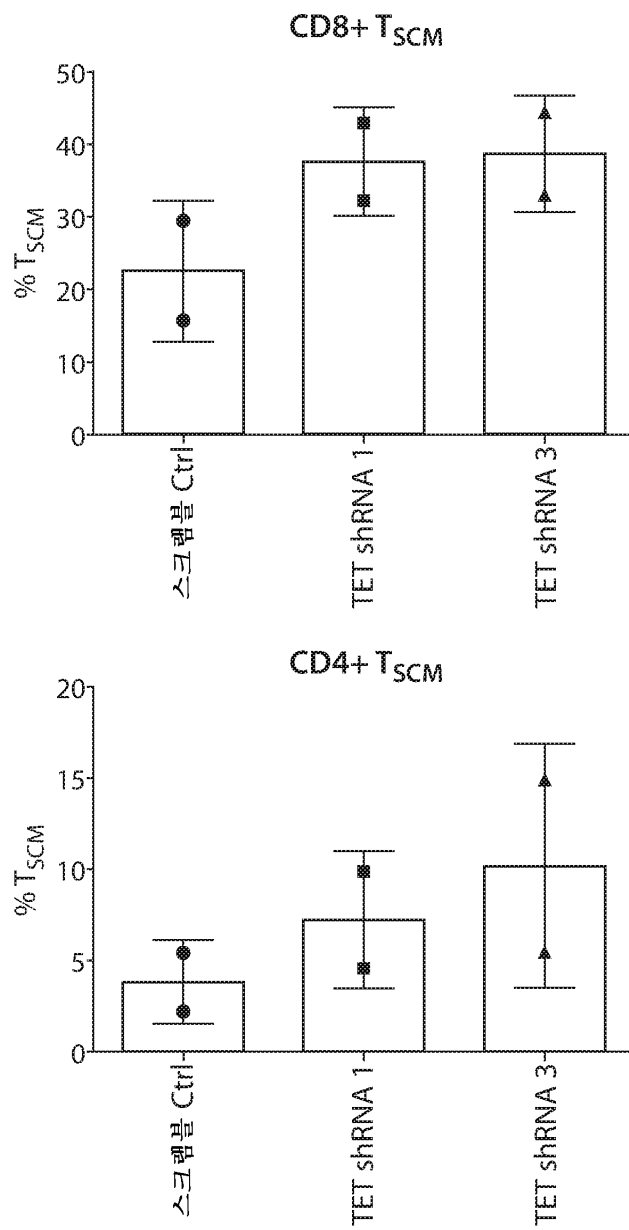
도면10b



도면11

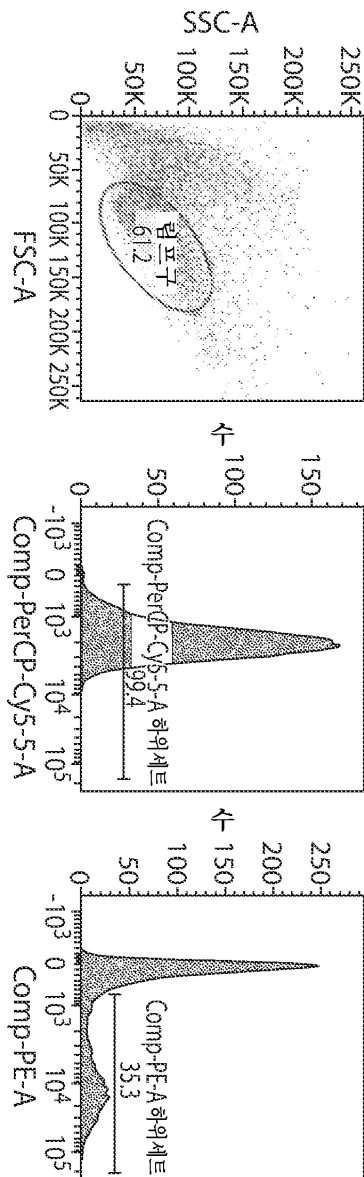


도면12

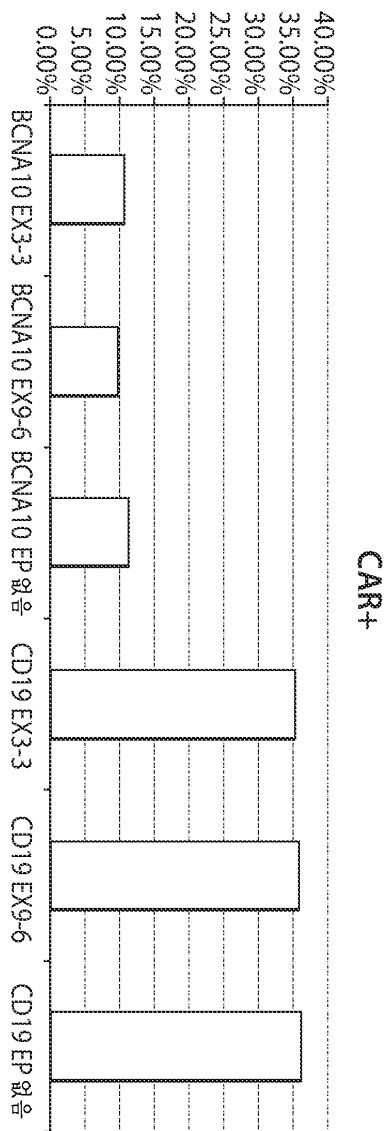




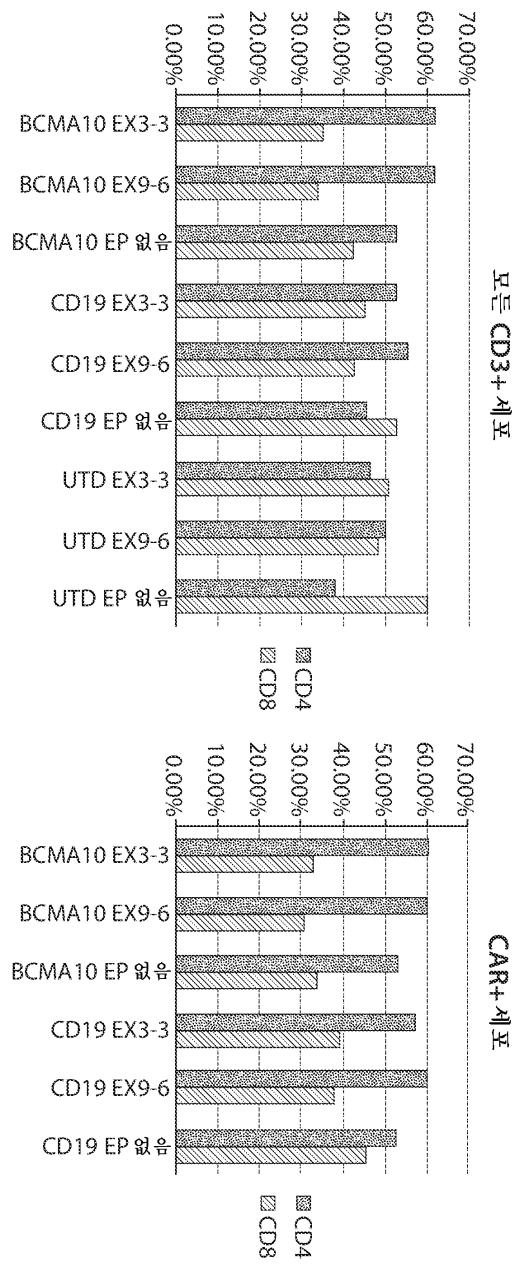
도면13a



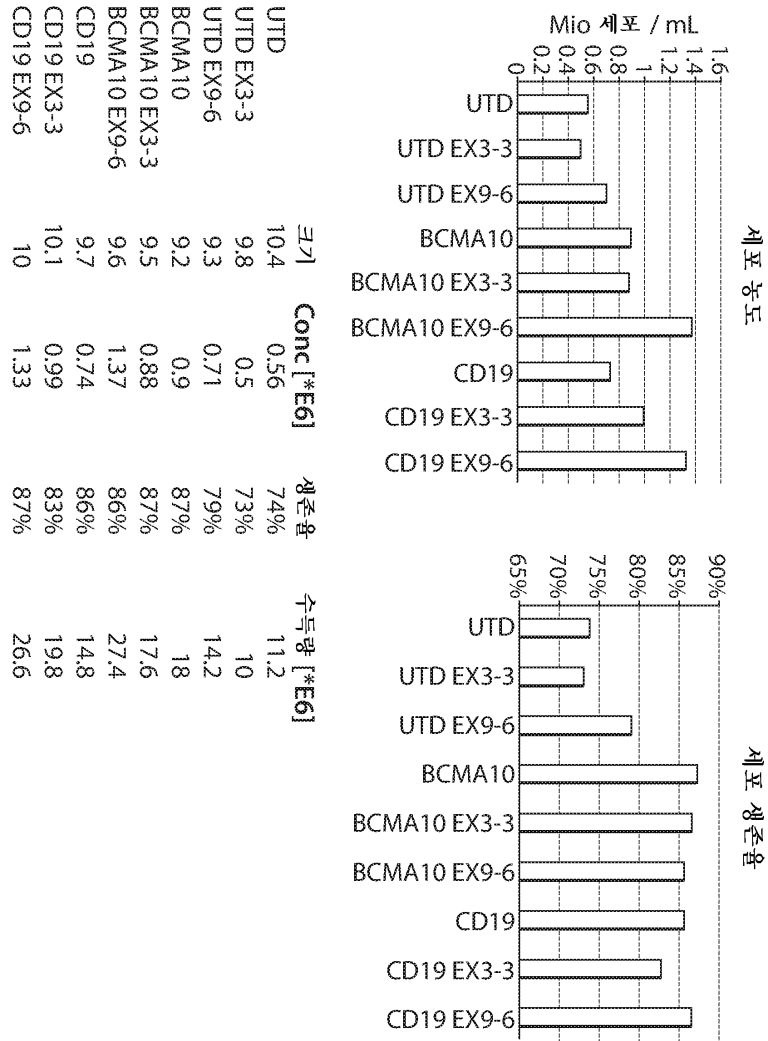
도면13b



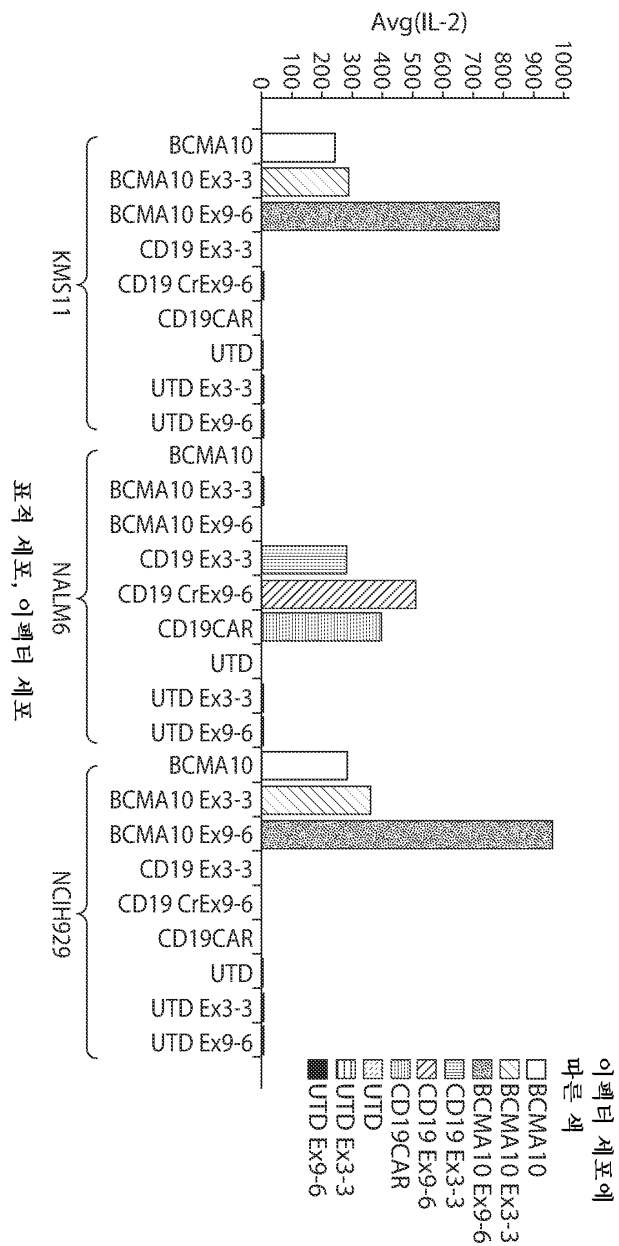
도면14



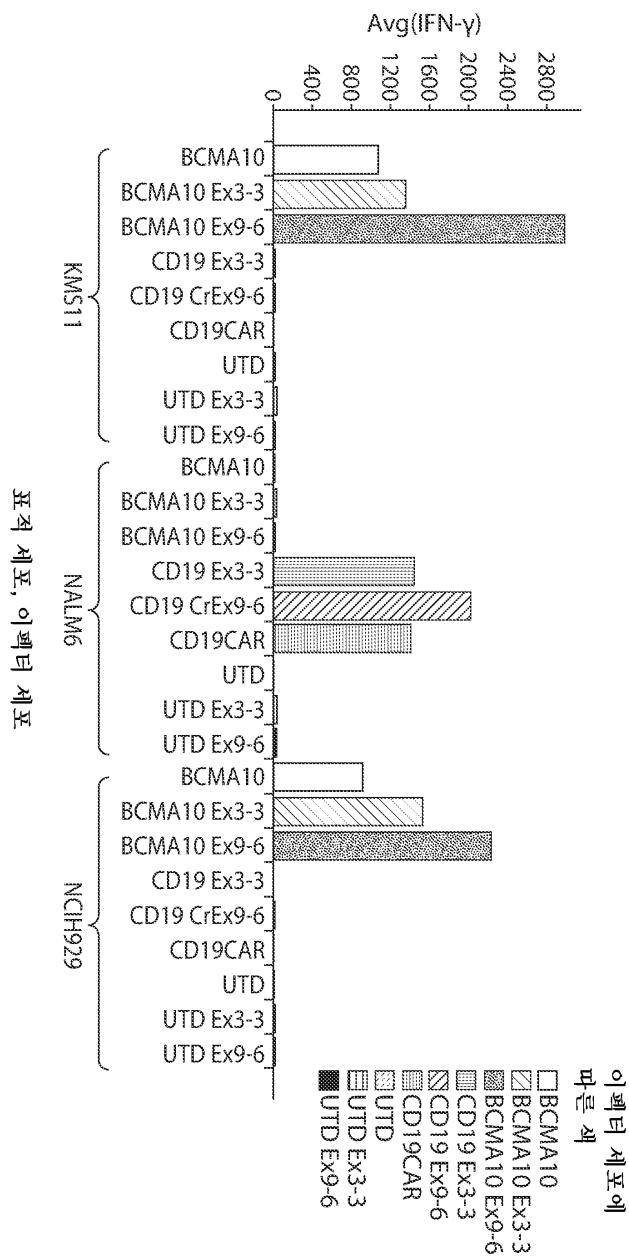
도면15



도면16

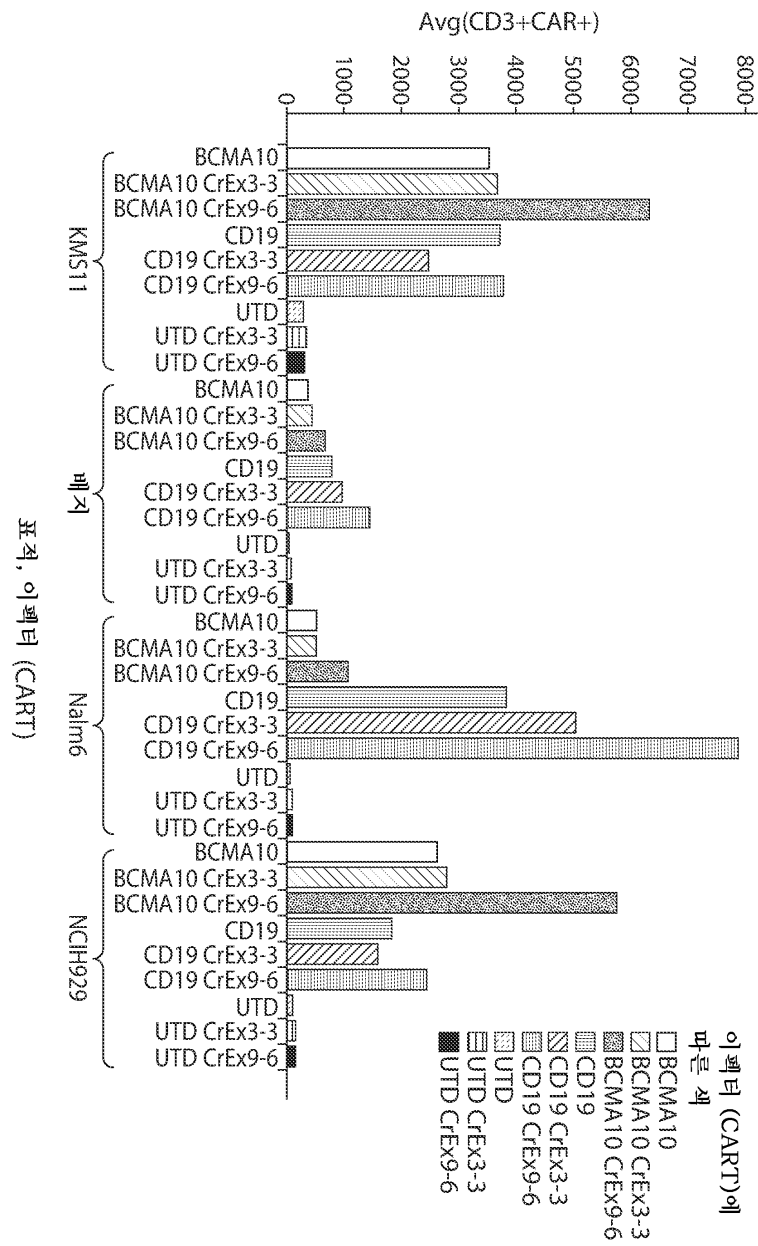


도면17

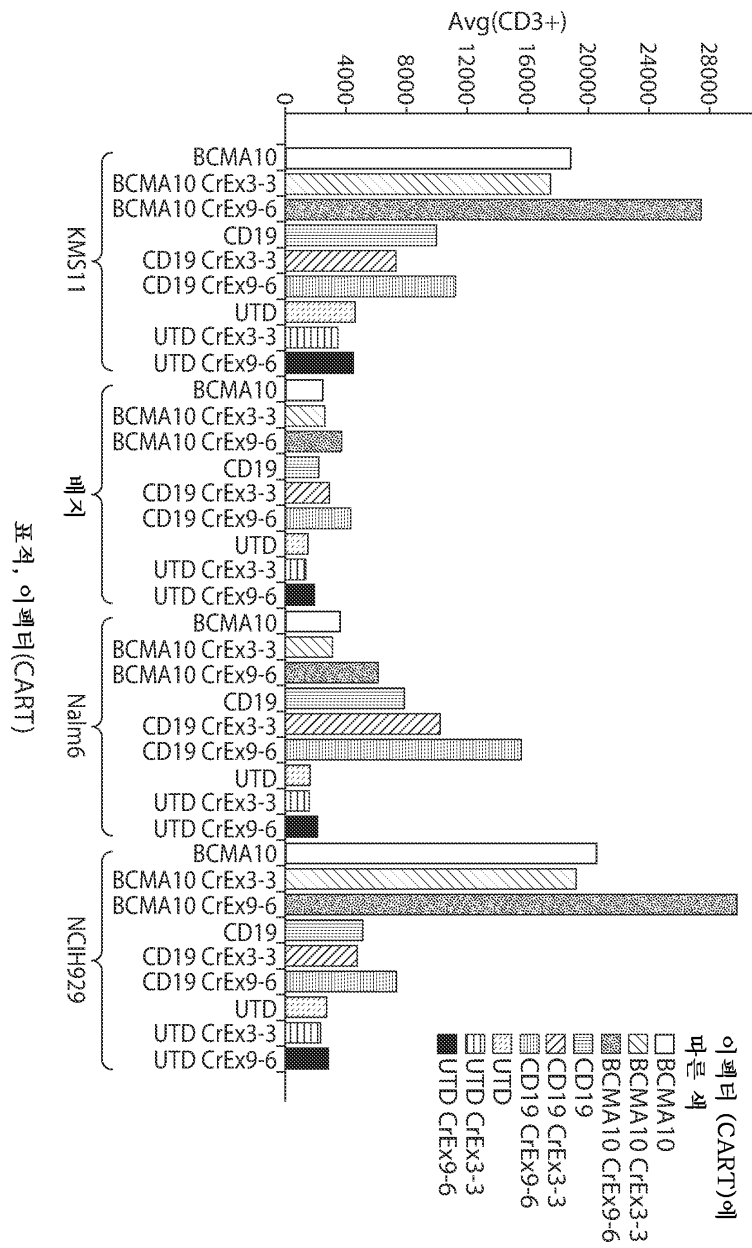




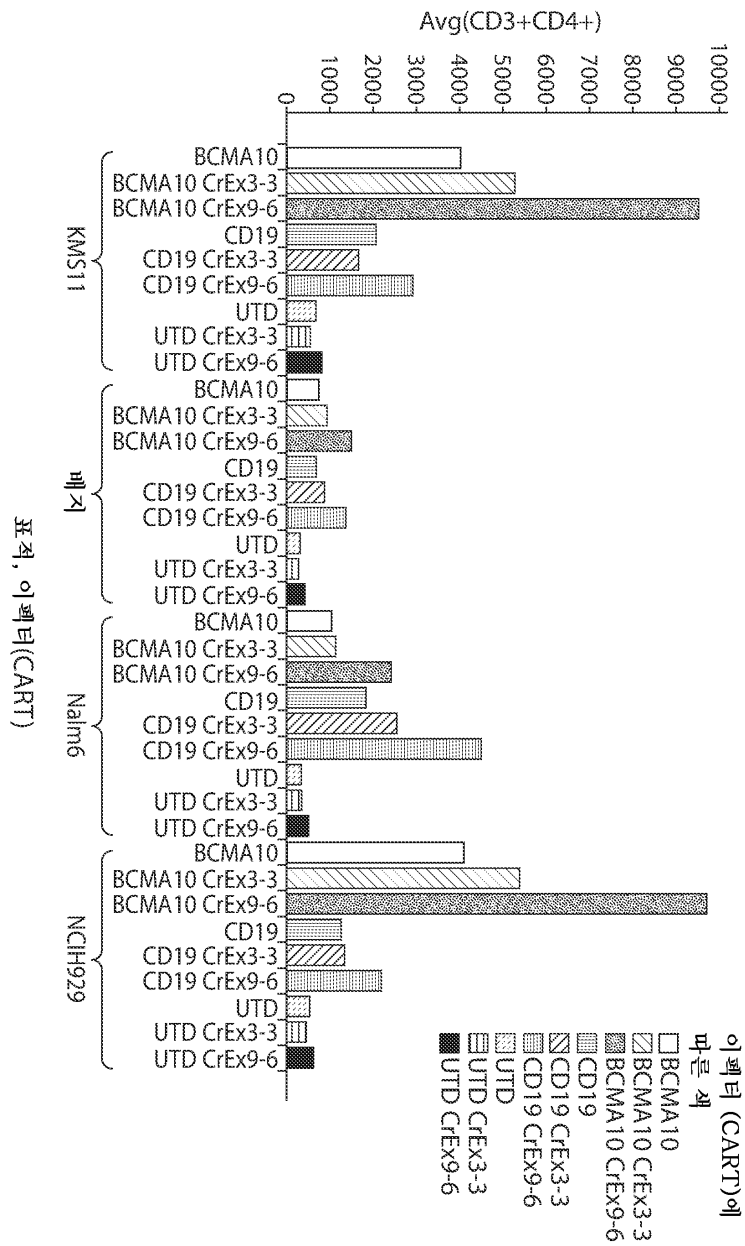
도면18



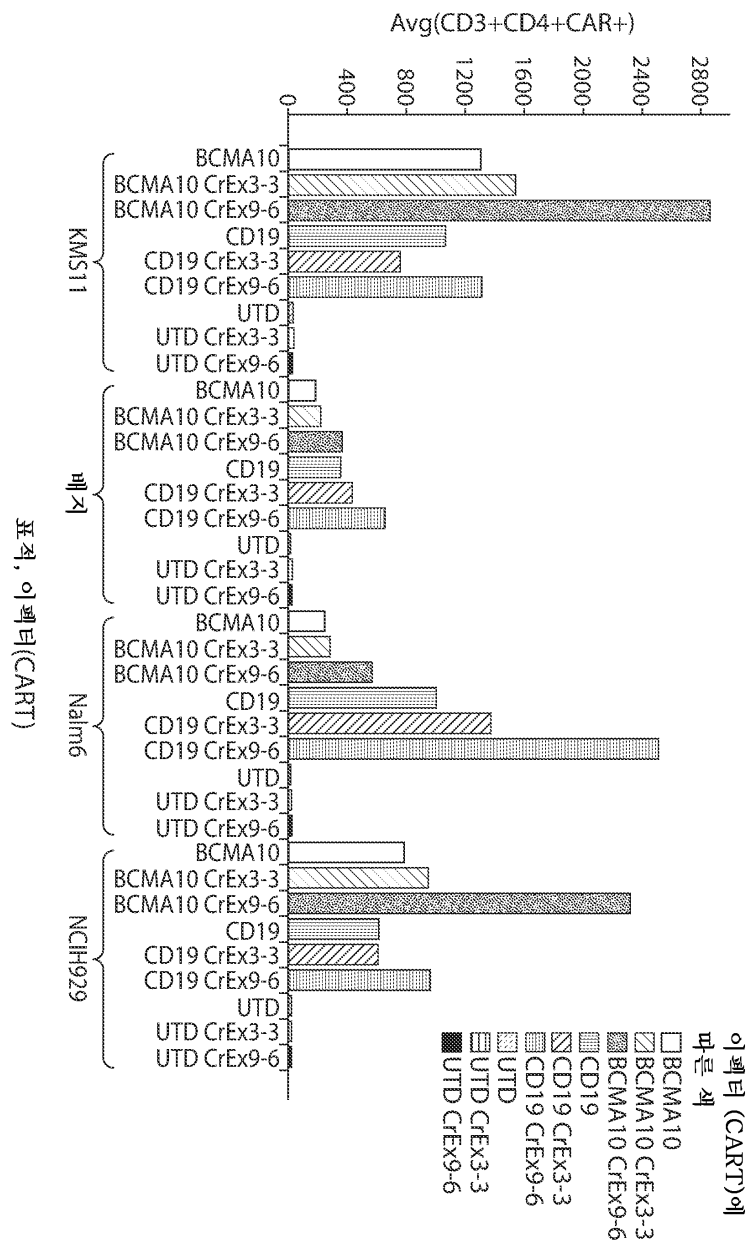
도면19



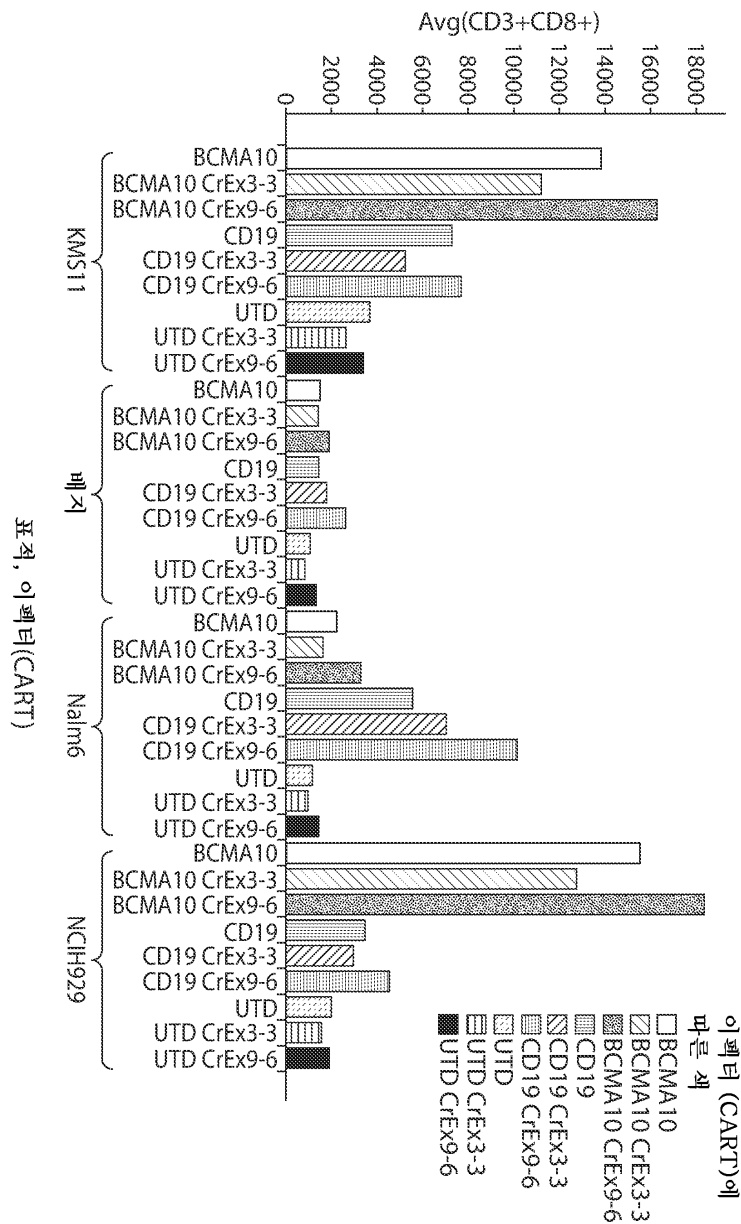
도면20



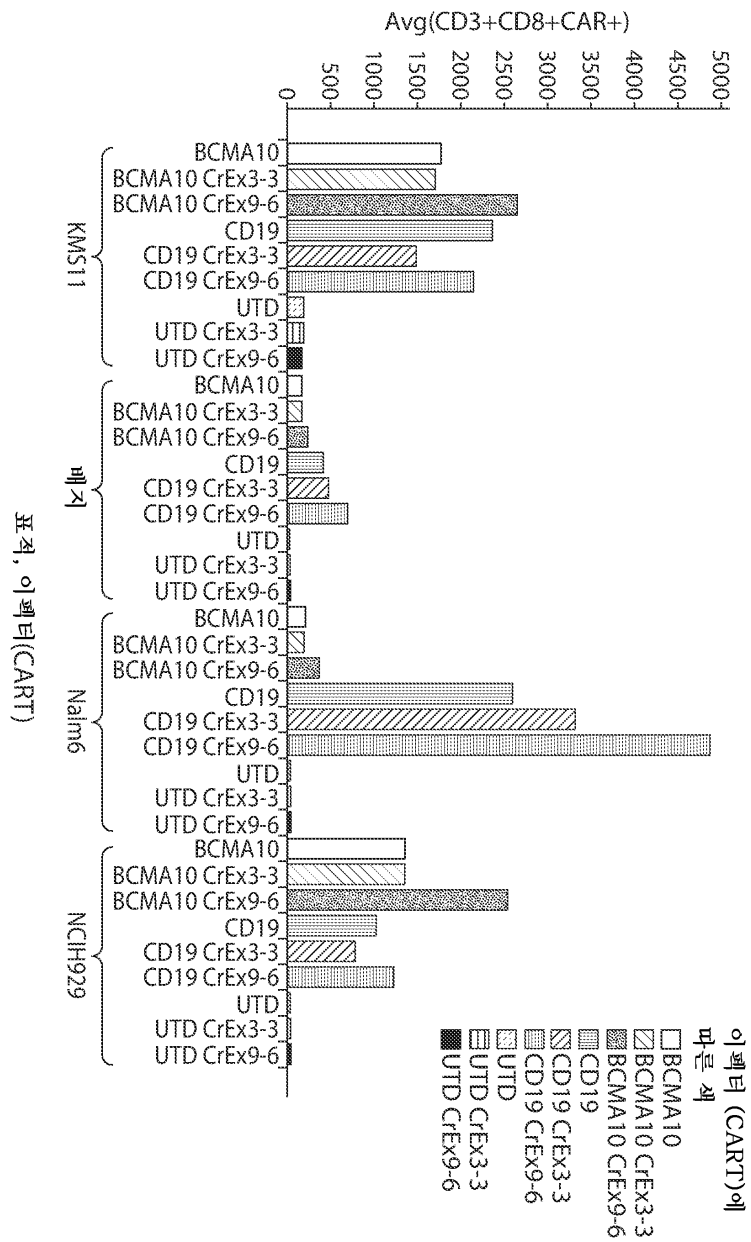
도면21



도면22



도면23





도면24

| 가이드 RNA     | 평균 %<br>삽입 /<br>결실 | 평균 %<br>프레임시프트 |
|-------------|--------------------|----------------|
| Tet2 엑손 3-1 | 80.78              | 38.86          |
| Tet2 엑손 3-2 | 32.22              | 22.63          |
| Tet2 엑손 3-3 | 92.30              | 56.14          |
| Tet2 엑손 3-4 | 92.26              | 54.02          |
| Tet2 엑손 3-5 | 42.66              | 23.00          |
| Tet2 엑손 9-1 | 6.07               | 3.86           |
| Tet2 엑손 9-2 | 47.16              | 23.82          |
| Tet2 엑손 9-3 | 88.38              | 52.48          |
| Tet2 엑손 9-4 | 57.17              | 30.75          |
| Tet2 엑손 9-5 | 28.70              | 13.31          |
| Tet2 엑손 9-6 | 95.79              | 69.59          |

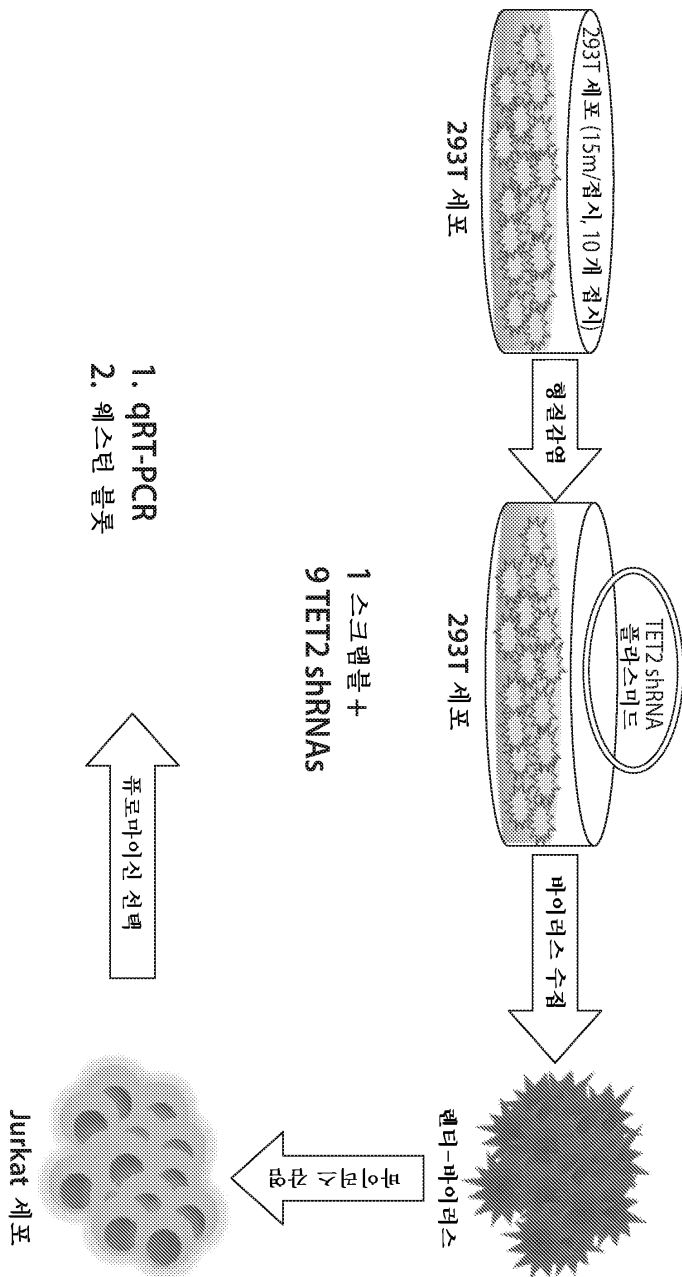
도면25

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                  |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| TTT2_E3_1_TTT2 | AAGCAAGCCTGATGGAACAG-----ACTAAGTCATTTCCTGATACCATCACCCTCCC<br>AAGCAAGCCTGATGGAACAGGATAGAACCAAC-----AGACTAAGTCATTTCCTGATACCATCACCCTCCC<br>AAGCAAGCCTGATGGAACAGGATAGAACCAACCAT--TGAGGGCAACAGACTAAGTCATTTCCTGATACCATCACCCTCCC<br>AAGCAAGCCTGATGGAACAGGATAGAACCAACCATG--AGGGCAACAGACTAAGTCATTTCCTGATACCATCACCCTCCC<br>AAGCAAGCCTGATGGAACAGGATAGAAC-----AGACTAAGTCATTTCCTGATACCATCACCCTCCC               | 7.60 %<br>7.03 %<br>3.08 %<br>2.67 %<br>2.54 %   |
| TTT2_E3_2_TTT2 | ACTAAGTCATTTCCTGATACCATCACCCTCCCATTGCGACAGACgTTCGGCTACAAAGCTCCAGATGGAGCCAC<br>ACTAAGTCATTTCCTGATACCATCACCCTCCCATTGCGACAGACgTTCGGCTACAAAGCTCCAGATGGAGCCAC<br>ACTAAGTCATTTCCTGATACCATCACCCTCCCATTGCGACAGACgTTCGGCTACAAAGCTCCAGATGGAGCCAC<br>ACTAAGTCATTTCCTGATACCATCACCCTCCCATTGCGC-----TCTGGCTACAAAGCTCCAGATGGAGCCAC<br>ACTAAGTCATTTCCTGATACCATCACCCTCCCATTGCGAGC-----CTTGGCTACAAAGCTCCAGATGGAGCCAC | 31.72 %<br>12.87 %<br>8.09 %<br>1.54 %<br>0.86 % |
| TTT2_E3_3_TTT2 | ATGGCCCCGAAAGCCTGATGGAACAGGATAGAACCAACCATGTTGAGGGCAACAGACTAAGTCATTTCCTGATAC.<br>ATGGCCCCGAAAGCCTGATGGAACAGGATAGAACCAACC-TGTTGAGGGCAACAGACTAAGTCATTTCCTGATACCA<br>ATGGCCCCGAAAGCCTGATGGAACAG-----ACTAAGTCATTTCCTGATACCA<br>ATGGCCCCGAAAGCCTGATGGAACAGGATAGAACCAACC-GTTGAGGGCAACAGACTAAGTCATTTCCTGATACCA<br>ATGGCCCCGAAAGCCTGATGGAACAGGATAGAACCAAC-----AGACTAAGTCATTTCCTGATACCA                      | 12.88 %<br>9.16 %<br>7.15 %<br>4.55 %<br>2.20 %  |
| TTT2_E3_4_TTT2 | AGCAAGCCTGATGGAACAGGATAGAACCAACCATGTTGAGGGCAACAGACTAAGTCATTTCCTGATACCATCACCCTCC.<br>AGCAAGCCTGATGGAACAGGATAGAACCAACCATGT-GAGGGCAACAGACTAAGTCATTTCCTGATACCATCACCCTCCA<br>AGCAAGCCTGATGGAACAG-----ACTAAGTCATTTCCTGATACCATCACCCTCCA<br>AGCAAGCCTGATGGAACAGGATAGAACCAAC-----AGACTAAGTCATTTCCTGATACCATCACCCTCCA<br>AGCAAGCCTGATGGAACAGGATAGAACCAACATG--AGGGCAACAGACTAAGTCATTTCCTGATACCATCACCCTCCA       | 21.79 %<br>7.57 %<br>4.50 %<br>4.25 %<br>2.81 %  |
| TTT2_E3_5_TTT2 | TTTCCTGATACCATCACCCTCCCATTGCGACAGACgTTCGGCTACAAAGCTCCAGATGGAGCCACCTGCTGAGAG<br>TTTCCTGATACCATCACCCTCCCATTGCGACAGACgTTCGGCTACAAAGCTCCAGATGGAGCCACCTGCTGAGAG.<br>TTTCCTGATACCATCACCCTCCCATTGCGACAGACgTTCG-CTACAAAGCTCCAGATGGAGCCACCTGCTGAGAG<br>TTTCCTGATACCATCACCCTCCCATTGCGACAGACgTTCG-----TGAAGCCCACTGCTGAGAG<br>TTTCCTGATACCATCACCCTCCCATTGCGACAGACgTTC-----CAGATGGAGCCACCTGCTGAGAG              | 40.20 %<br>6.29 %<br>3.12 %<br>3.06 %<br>2.18 %  |

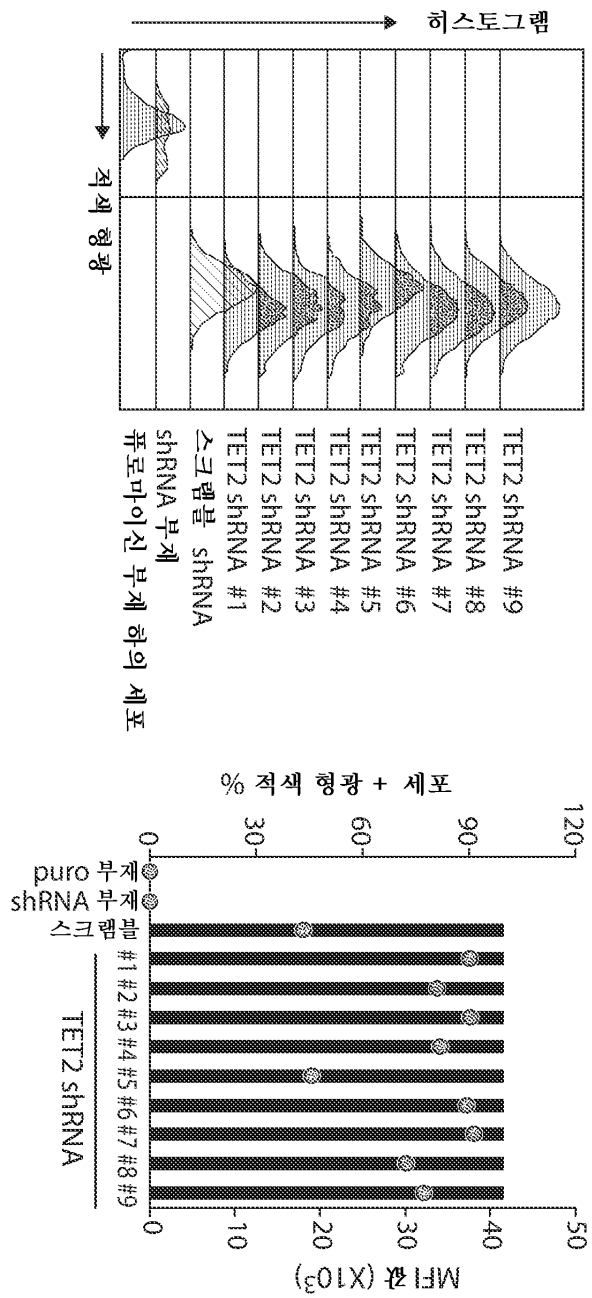
도면26

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                 |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| TET2_E9_1_TET2 | TTGAGATTGAATATGAAACACAGAGACACAGAGTGC-GTGTGGGTCTGAGAGAGGCCGTCATTTCTCAGGGGTCACTGCA<br>TTGAGATTGAATATGAAACACAGAGACACAGAGTGC-CGTCTGGGTCTGAGAGAGGCCGTCATTTCTCAGGGGTCACTG.<br>TTGAGATTGAATATGAAACACAGAGACACAGAGTGCCTGTGGGTCTGAGAGAGGCCGTCATTTCTCAGGGGTCACTGCA<br>TTGAGATTGAATATGAGACAGAGACACAGAGTGCCTGTGGGTCTGAGAGAGGCCGTCATTTCTCAGGGGTCACTGCA<br>TTGAGATTGAATATGAAACACAGAGACACAGAGTGCCTGTGGGTCTGAGAGAGGCCGTCATTTCTCAGGGGTCACTGCA | 1.87 %<br>1.53 %<br>0.33 %<br>0.27 %<br>0.25 %  |
| TET2_E9_2_TET2 | TCAGATTGAATATGAAACACAGAGACACAGAGTGC-TCGTGGGTCTGAGAGAGGCCGTCATTTCTCAGGGGTCACTGCA<br>TCAGATTGAATATGAAACACAGAGACACAGAGTGC-----GGTCTGAGAGAGGCCGTCATTTCTCAGGGGTCACTGCA<br>TCAGATTGAATATGAAACACAGAGACACAGAGTGC-----CTGAGAGAGGCCGTCATTTCTCAGGGGTCACTGCA<br>TCAGATTGAATATGAAACACAGAGACACAGAGTGC---TGGGTCTGAGAGAGGCCGTCATTTCTCAGGGGTCACTGCA<br>TCAGATTGAATATGAAACACAGAGACACAGAGTGC-----TGAAGAGAGGCCGTCATTTCTCAGGGGTCACTGCA           | 2.40 %<br>2.29 %<br>2.28 %<br>1.59 %<br>1.31 %  |
| TET2_E9_3_TET2 | ACTTTTATTTTTCAGATTGTAATATGAAACACAGAGACG-----GTCTGGGTCTGAGAGAGGCCGTCATTTCTCAGG<br>ACTTTTATTTTTCAGATTGTAATATGAAACACAGAGACAGAGTGCCTGGGTCTGAGAGAGGCCGTCATTTCTCAG.<br>ACTTTTATTTTTCAGATTGTAATATGAAACACAGAGC-----CTCTGGGTCTGAGAGAGGCCGTCATTTCTCAGG<br>ACTTTTATTTTTCAGATTGTAATATGAAACACAGAGACAGAG--CCGTCTGGGTCTGAGAGAGGCCGTCATTTCTCAGG<br>ACTTTTATTTTTCAGATTGTAATATGAAACACAGAGACAG--TGCCTGTGGGTCTGAGAGAGGCCGTCATTTCTCAGG           | 9.13 %<br>7.17 %<br>4.18 %<br>3.47 %<br>3.04 %  |
| TET2_E9_4_TET2 | GACTTGCACAACATGCAGATGGGCAAGCACAATTGG-----GCTGAGAGACGTTAGCAGCTGTTGAGTCTGTCTCAC<br>GACTTGCACAACATGCAGATGGGCAAGCACAATTGGT---TGGGCTGAGAGACGTTAGCAGCTGTTGAGTCTGTCTCAC<br>GACTTGCACAACATGCAGATGGGCAAGCACAATTGGTA-GTTGGGCTGAGAGACGTTAGCAGCTGTTGAGTCTGTCTCAC<br>GACTTGCACAACATGCAGATGGGCAAGC-----TTAGAGCTGTTGAGTCTGTCTCAC<br>GACTTGCACAACATGCAGATGGGCAAGCACAATTGG-----CTGAGAGACGTTAGCAGCTGTTGAGTCTGTCTCAC                           | 11.67 %<br>3.68 %<br>3.16 %<br>2.38 %<br>1.13 % |
| TET2_E9_5_TET2 | ACAACATGCAGATGGGCAAGCACAATTGGTAAGTTGG-CTGAGAGACGTTAGCAGCTGTTGAGTCTGTCTCACACTGCTA<br>ACAACATGCAGATGGGCAAGCACAATTGGTAAGTTGGG--GAGAGAGCTTAGCAGCTGTTGAGTCTGTCTCACACTGCTA<br>ACAACATGCAGATGGGCAAGCACAATTGGTAAGT-----CTGTTCTCACACTGCTA<br>ACAACATGCAGATGGGCAAGCACAATTGGTAAGTGGG-----AAGCTTACAGCTGTTGAGTCTGTCTCACACTGCTA<br>ACAACATGCAGATGGGCAAGCACAATTGGTAAG-----CTTACAGCTGTTGAGTCTGTCTCACACTGCTA                                 | 1.31 %<br>1.29 %<br>1.18 %<br>1.08 %<br>1.06 %  |
| TET2_E9_6_TET2 | CTGTGCTCATGCCCAACAGAGACTTGCACAACATGCAAGATGSCAGACATTTGTTAAGTTGGGCTGAGAGACGTTAGC.<br>CTGTGCTCATGCCCAACAGAGACTTGCACA-----TTGTAAGTTGGCTGAGAGACGTTAGCAG<br>CTGTGCTCATGCCCAACAGAGACTTGCACAACATG-----GAGACATTTGTAAGTTGGGCTGAGAGACGTTAGCAG<br>CTGTGCTCATGCCCAACAGAGACTTGCACA-----GCACATTTGTAAGTTGGGCTGAGAGACGTTAGCAG<br>CTGTGCTCATGCCCAACAGAGACTTGCACAACAT--AGAAATGGAGACATTTGTAAGTTGGGCTGAGAGACGTTAGCAG                             | 43.24 %<br>5.53 %<br>2.03 %<br>1.79 %<br>1.44 % |

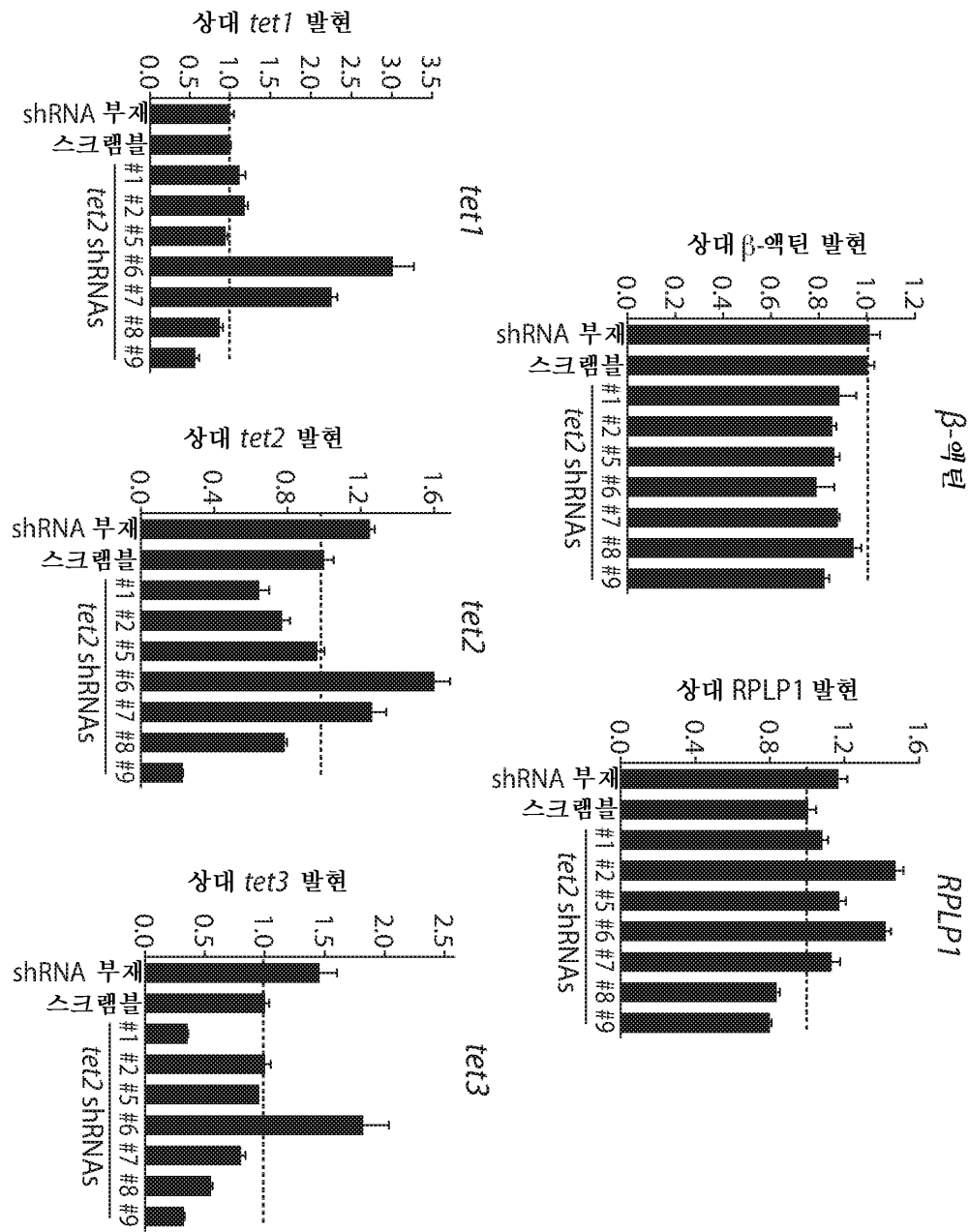
도면27



도면28



도면29

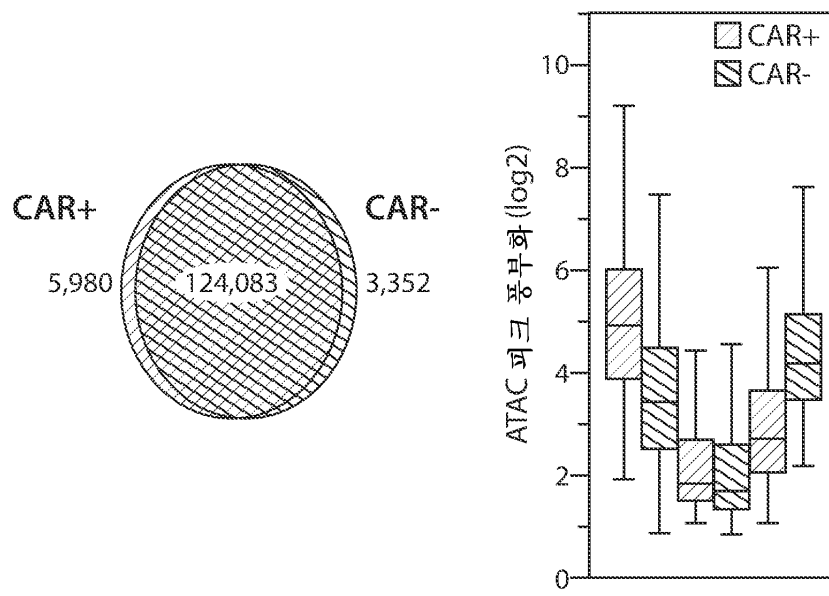


도면30

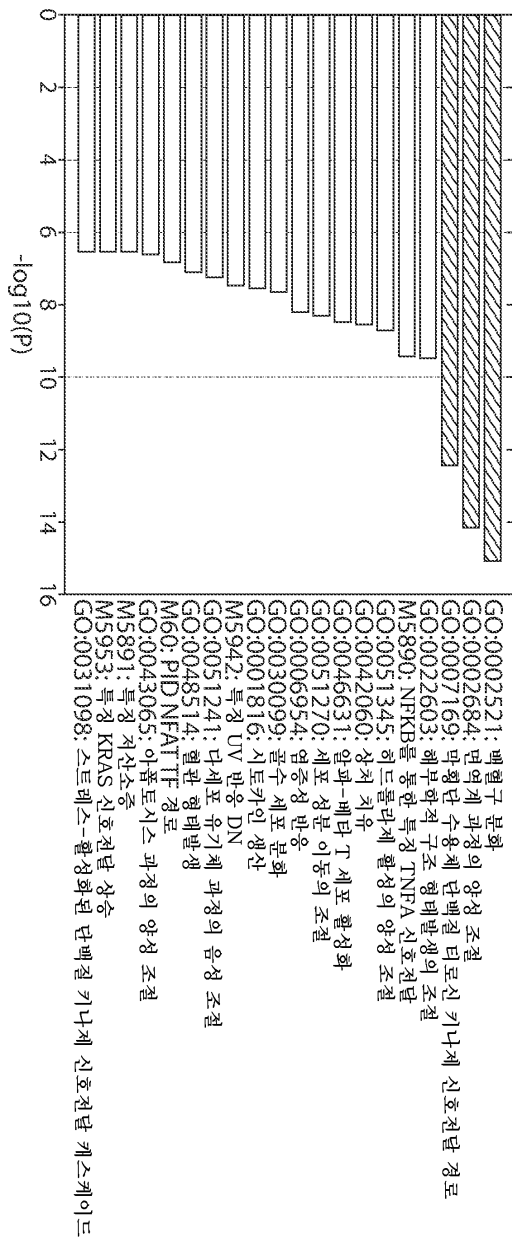




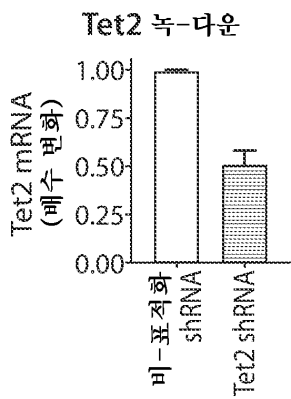
도면31a



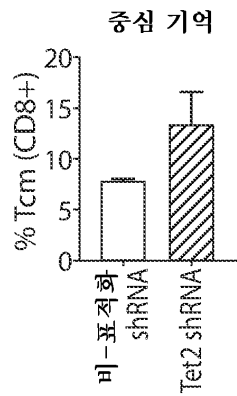
도면31b



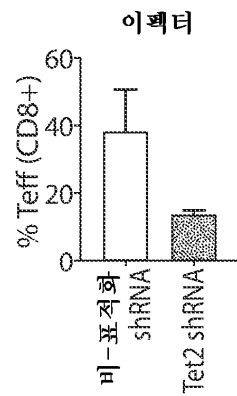
도면32a



도면32b



도면32c



## 서열목록

### SEQUENCE LISTING

<110> NOVARTIS AG

THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

<120> CAR T CELL THERAPIES WITH ENHANCED EFFICACY

<130> N2067-7098W0

<140><141><150> 62/220,196

<151> 2015-09-17

<160> 1363

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1184

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 1

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| cgtgaggctc cggcgcccg cagtgggcag agcgcacatc gcccacagtc cccgagaagt   | 60   |
| tggggggagg ggtcggcaat tgaaccggtg cctagagaag gtggcgcggg gtaaaactggg | 120  |
| aaagtgatgt cgtgtactgg ctccgccttt tccccagggg tgggggagaa cgtatataa   | 180  |
| gtgcagtagt cggcgtgaac gttctttttc gcaacgggtt tgccgccaga acacaggtaa  | 240  |
| gtgccgtgtg tggttccgcg gggcctggcc tctttacggg ttatggccct tgcgtgcctt  | 300  |
| gaattacttc cacttggtg cagtacgtga tttttgatcc cgagcttcgg gttggaagtg   | 360  |
| ggtgggagag ttcgaggcct tgcgtttaag gagcccttc gcctcgtgct tgagttgagg   | 420  |
| cctggcctgg gcgctggggc cgccgctgc gaatctggtg gcaccttcgc gcctgtctcg   | 480  |
| ctgctttcga taagtctcta gccatttaaa atttttgatg acctgctgcg acgctttttt  | 540  |
| tctggcaaga tagtcttgta aatgcgggcc aagatctgca cactggtatt tcggtttttg  | 600  |
| gggccgcggg cgccgacggg gcccgtgcgt cccagcgac atgttcggcg aggcggggcc   | 660  |
| tgcgagcgcg gccaccgaga atcgacggg gtagtctca agctggccgg cctgctctgg    | 720  |
| tgcctggcct cgcgcgcg tgtatcgcc cgccctgggc ggcaaggctg gcccggtcgg     | 780  |
| caccagtgc gtgagcggaa agatggccgc tttccggccc tgcgcaggg agctcaaaat    | 840  |
| ggaggacgcg gcgctcgga gagcgggcgg gtgagtcacc cacacaaagg aaaaggcct    | 900  |
| ttccgtctc agccgtcgct tcatgtgact ccacggagta ccggcgccg tccaggcacc    | 960  |
| tcgattagtt ctgagcttt tggagtacgt cgtctttagg ttggggggag gggttttatg   | 1020 |
| cgatggagtt tccccacact gagtgggtgg agactgaagt taggccagct tggcacttga  | 1080 |
| tgtaattctc ctiggaattt gccctttttg agtttgatc ttggttcatt ctcaagcctc   | 1140 |
| agacagtgg tcaaagtttt tttcttccat ttcaggtgct gtga                    | 1184 |

<210> 2

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<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

20

<210> 3

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3

atggccctgc ctgtgacagc cctgctgctg cctctggctc tgctgctgca tgccgctaga 60

ccc 63

<210> 4

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 4

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

<210> 5

<211> 135

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 5

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| accacgacgc cagcgccgcg accaccaaca ccggcgccca ccatcgcgtc gcagcccctg | 60  |
| tccctgcgcc cagaggcgtg ccggccagcg gcggggggcg cagtgcacac gagggggctg | 120 |
| gacttcgcct gtgat                                                  | 135 |

<210> 6

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 6

|                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|
| Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe |  |
| 1                  5                  10                  15    |  |
| Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr |  |
| 20                  25                  30                      |  |
| Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val |  |
| 35                  40                  45                      |  |
| Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val |  |
| 50                  55                  60                      |  |
|                                                                 |  |
| Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser |  |
| 65                  70                  75                  80  |  |
| Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu |  |
| 85                  90                  95                      |  |
| Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser |  |
| 100                  105                  110                   |  |
| Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro |  |
| 115                  120                  125                   |  |
|                                                                 |  |
| Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln |  |
| 130                  135                  140                   |  |



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

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
 195 200 205  
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
 210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys Met

225 230

<210> 7

<211> 690

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 7

gagagcaagt acggccctcc ctgccccct tgcctgccc ccgagttcct gggcggaccc 60

agcgtgttcc tgttcccccc caagcccaag gacacctga tgatcagccg gacccccgag 120

gtgacctgtg tgggtgtgga cgtgtcccag gaggaccccg aggtccagtt caactggtac 180

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagcccc gggaggagca gttcaatagc 240

acctaccggg tgggtgtccgt gctgacctg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaggaa 300

tacaagtgtg aggtgtccaa caaggcctg cccagcagca tcgagaaaac catcagcaag 360

gccaagggcc agcctcggga gccccagtg tacacctgc cccctagcca agaggagatg 420

accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaagggt tctacccag cgacatcgcc 480

gtggagtggg agagcaacgg ccagccccgag aacaactaca agaccacccc cctgtgctg 540

gacagcgacg gcagtttctt cctgtacagc cggtgaccg tggacaagag ccggtggcag 600

gagggcaacg tctttagctg ctccgtgatg cagaggccc tgcacaacca ctaccccag 660

aagagcctga gcctgtccct gggcaagatg 690

<210> 8

<211> 282

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 8

Arg Trp Pro Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala

1 5 10 15  
Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala

20 25 30  
Thr Thr Arg Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys

35 40 45  
Glu Lys Glu Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro Glu Cys Pro

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

65 70 75 80  
Asp Leu Trp Leu Arg Asp Lys Ala Thr Phe Thr Cys Phe Val Val Gly

85 90 95  
Ser Asp Leu Lys Asp Ala His Leu Thr Trp Glu Val Ala Gly Lys Val

100 105 110  
Pro Thr Gly Gly Val Glu Glu Gly Leu Leu Glu Arg His Ser Asn Gly

115 120 125  
Ser Gln Ser Gln His Ser Arg Leu Thr Leu Pro Arg Ser Leu Trp Asn

130 135 140  
Ala Gly Thr Ser Val Thr Cys Thr Leu Asn His Pro Ser Leu Pro Pro

145 150 155 160  
Gln Arg Leu Met Ala Leu Arg Glu Pro Ala Ala Gln Ala Pro Val Lys

165 170 175  
Leu Ser Leu Asn Leu Leu Ala Ser Ser Asp Pro Pro Glu Ala Ala Ser

180 185 190

Trp Leu Leu Cys Glu Val Ser Gly Phe Ser Pro Pro Asn Ile Leu Leu

195 200 205  
Met Trp Leu Glu Asp Gln Arg Glu Val Asn Thr Ser Gly Phe Ala Pro  
210 215 220  
Ala Arg Pro Pro Pro Gln Pro Gly Ser Thr Thr Phe Trp Ala Trp Ser  
225 230 235 240  
Val Leu Arg Val Pro Ala Pro Pro Ser Pro Gln Pro Ala Thr Tyr Thr  
245 250 255  
Cys Val Val Ser His Glu Asp Ser Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser Arg

260 265 270  
Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His

275 280

<210> 9

<211> 847

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 9

aggtggcccg aaagtcccaa ggcccaggca tctagtgttc ctactgcaca gcccaggca 60

gaaggcagcc tagccaaagc tactactgca cctgccacta cgcgcaatac tggccgtggc 120

ggggaggaga agaaaaagga gaaagagaaa gaagaacagg aagagaggga gaccaagacc 180

cctgaatgtc catcccatc ccagccgctg ggcgtctatc tcttgactcc cgcagtacag 240

gacttggtggc ttagagataa ggccaccttt acatgtttcg tcgtgggctc tgacctgaag 300

gatgccatt tgacttggga ggttgccgga aaggtaccca caggggggggt tgaggaaggg 360

ttgctggagc gccattccaa ttgctctcag agccagcact caagactcac ctttccgaga 420

tcctgtgga acgccgggac ctctgtcaca tgtactctaa atcatcctag cctgccccca 480

cagcgtctga tggcccttag agagccagcc gccaggcac cagttaagct tagcctgaat 540

ctgctcgcca gtagtgatcc cccagaggcc gccagctggc tcttatgcga agtgtccggc 600

tttagccgc ccaacatctt gctcatgtgg ctggaggacc agcgagaagt gaacaccagc 660

ggcttcgctc cagccccgcc cccaccccag ccgggttcta ccacattctg ggcctggagt 720  
 gtcttaaggg tcccagcacc acctagcccc cagccagcca catacacctg tgttgtgtcc 780  
 catgaagata gcaggaccct gctaaatgct tctaggagtc tggaggtttc ctacgtgact 840  
 gaccatt 847

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 10

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 11

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 11

ggtggcggag gttctggagg tggaggttcc 30

<210> 12

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 12

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

1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

20

<210> 13

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 13

atctacatct ggcgcgccctt ggccgggact tgtgggggtcc ttctcctgtc actggttacc 60

accctttact gc 72

<210> 14

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 14

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

35 40

<210> 15

<211> 126

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 15  
aaacggggca gaaagaaact cctgtatata ttcaaacaac catttatgag accagtacaa 60  
actactcaag aggaagatgg ctgtagctgc cgatttccag aagaagaaga aggaggatgt 120  
gaactg 126

<210> 16

<211> 48

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 16

Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser Pro Val Glu Pro

1 5 10 15

Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu Glu Gly Ser Thr

20 25 30

Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro Ala Cys Ser Pro

35 40 45

<210> 17

<211> 123

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 17

aggagtaaga ggagcaggct cctgcacagt gactacatga acatgactcc ccgccgcccc 60

gggccccc gcaagcatta ccagccctat gccccaccac gcgacttcgc agcctatcgc 120

tcc 123

<210> 18

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



<220><221> source

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

<400> 18

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly

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

|                                                                 |     |     |    |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|----|
| 65                                                              | 70  | 75  | 80 |
| Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala |     |     |    |
| 85                                                              | 90  | 95  |    |
| Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg |     |     |    |
| 100                                                             | 105 | 110 |    |

<210> 19

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 19

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtaca agcagggcca gaaccagctc | 60  |
| tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gactacgatg ttttgacaa gagacgtggc  | 120 |
| cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat | 180 |
| gaactgcaga aagataagat ggccgaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc | 240 |
| cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc | 300 |
| tacgacgcc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc                            | 336 |

<210> 20  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 20  
 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> 21  
 <211> 336  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 21  
 agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc 60  
 tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gactacgatg ttttgacaa gagacgtggc 120

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180  
 gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240  
 cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 300  
 tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 336

<210> 22

<211>

5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 22

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 23

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 23

ggtggcggag gttctggagg tggaggttcc 30

<210> 24

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 24

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr

1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe  
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr  
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu

50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu  
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn  
85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala  
100 105 110

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

115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly  
130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val

145 150

<210> 25

<211> 450

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 25

cccggatggt ttctggactc tccggatcgc ccgtggaatc cccaacctt ctcaccggca 60

ctcttggttg tgactgaggg cgataatgcg accttcacgt gtcgtttctc caacacctcc 120

gaatcattcg tgctgaactg gtaccgcatg agcccgtaa accagaccga caagctcgcc 180

gcgtttccgg aagatcggtc gcaaccggga caggattgtc ggttcgcgt gactcaactg 240

ccgaatggca gagacttcca catgagcgtg gtccgcgcta ggcgaaacga ctccgggacc 300

tacctgtgcg gagccatctc gctggcgcct aaggccaaa tcaaagagag cttgagggcc 360

gaactgagag tgaccgagcg cagagctgag gtgccaactg cacatccatc cccatcgctt 420

cggcctgcgg ggcagtttca gaccctggtc 450

<210> 26

<211> 394

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 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 Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro

20 25 30

Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly

35 40 45

Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe

50 55 60

Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val

100 105 110

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

115 120 125

Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg

130 135 140

Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser

145 150 155 160

Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Thr Thr Thr Pro Ala

165 170 175

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

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

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

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

370 375 380  
 Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 385 390

<210> 27

<211> 1182

<212> DNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 27

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| atggccctcc ctgtcaactgc cctgtttctc cccctcgac tctgtctcca cgccgctaga | 60   |
| ccacccgat ggtttctgga ctctccgat cgccctgga atccccaac cttctcaccg     | 120  |
| gcactcttgg ttgtgactga gggcgataat gcgacattca cgtgctcgtt ctccaacacc | 180  |
|                                                                   |      |
| tccgaatcat tctgtctgaa ctggtaccgc atgagcccg caaaccagac cgacaagctc  | 240  |
| gccgcgtttc cggaagatcg gtcgcaaccg ggacaggatt gtcggttccg cgtgactcaa | 300  |
| ctgccgaatg gcagagactt ccacatgagc gtggtccgcg ctaggcgaaa cgactccggg | 360  |
| acctacctgt gcggagccat ctgctggcg cctaaggccc aaatcaaaga gagcttgagg  | 420  |
| gccgaactga gactgaccga gcgcagagct gaggtgcaa ctgcacatcc atccccatcg  | 480  |
| cctcggcctg cggggcagtt tcagaccctg gtcacgacca ctccggcgcc gcgcccaccg | 540  |
| actccggccc caactatcgc gagccagccc ctgctgctga ggccggaagc atgccgcct  | 600  |
|                                                                   |      |
| gccgccggag gtgctgtgca taccgggga ttggacttcg catgcgacat ctacatttgg  | 660  |
| gtcctctcgc ccggaacttg tggcgtgctc cttctgtccc tggcatcac cctgtactgc  | 720  |
| aagcggggtc ggaaaaagct tctgtacatt ttcaagcagc cttcatgag gcccgtgcaa  | 780  |
| accaccagg aggaggacgg ttgctcctgc cggttccccg aagaggaaga aggaggttgc  | 840  |
| gagctgcgcg tgaagtctc ccggagcgcc gacgccccg cctataagca ggcccagaac   | 900  |
| cagctgtaca acgaactgaa cctgggacgg cgggaagagt acgatgtgct ggacaagcgg | 960  |
| cgcgccggg accccgaaat gggcggaag cctagaagaa agaaccctca ggaaggcctg   | 1020 |
|                                                                   |      |
| tataacgagc tgcagaagga caagatggcc gaggcctact ccgaaattgg gatgaaggga | 1080 |
| gagcggcgga ggggaaagg gcacgacggc ctgtaccaag gactgtccac cgccaccaag  | 1140 |
| gacacatacg atgccctgca catgcaggcc cttcccctc gc                     | 1182 |

<210> 28

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(40)

<223> /note="This sequence may encompass 1-10

"Gly-Gly-Gly-Ser" repeating units"

<400> 28

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

35 40

<210> 29

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 29

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 30

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 30

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 31

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 31

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 32

<211> 2000

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(2000)

<223> /note="This sequence may encompass 50-2000 nucleotides"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments"

<400> 32

|                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------|-----|
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 60  |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 120 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 180 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 240 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 300 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 360 |

|                                                                  |      |
|------------------------------------------------------------------|------|
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 420  |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 480  |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 540  |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 600  |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 660  |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 720  |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 780  |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 840  |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 900  |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 960  |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 1020 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 1080 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 1140 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 1200 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 1260 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 1320 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 1380 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 1440 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 1500 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 1560 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 1620 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 1680 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 1740 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 1800 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 1860 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 1920 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 1980 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa                                             | 2000 |

<210> 33

<211> 150

<212> DNA

```

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 33

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      60
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      120
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa                                150

<210> 34

<211> 5000

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

        polynucleotide"

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(5000)

<223> /note="This sequence may encompass 50-5000 nucleotides"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"

<400> 34

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      60
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      120
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      180

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      240
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      300
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      360
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      420
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      480
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      540

```





|          |          |          |          |          |          |      |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|------|
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 2340 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 2400 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 2460 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 2520 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 2580 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 2640 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 2700 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 2760 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 2820 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 2880 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 2940 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3000 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3060 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3120 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3180 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3240 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3300 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3360 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3420 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3480 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3540 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3600 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3660 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3720 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3780 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3840 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3900 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3960 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 4020 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 4080 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 4140 |

|                                                                               |      |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa              | 4200 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa              | 4260 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa              | 4320 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa              | 4380 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa              | 4440 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa              | 4500 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa              | 4560 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa              | 4620 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa              | 4680 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa              | 4740 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa              | 4800 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa              | 4860 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa              | 4920 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa              | 4980 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa                                                          | 5000 |
| <210> 35                                                                      |      |
| <211> 100                                                                     |      |
| <212> DNA                                                                     |      |
| <213> Artificial Sequence                                                     |      |
| <220><221> source                                                             |      |
| <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic<br>polynucleotide" |      |
| <400> 35                                                                      |      |
| ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt                   | 60   |
| ttttttttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt                                       | 100  |
| <210> 36                                                                      |      |
| <211> 5000                                                                    |      |
| <212> DNA                                                                     |      |
| <213> Artificial Sequence                                                     |      |
| <220><221> source                                                             |      |
| <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic<br>polynucleotide" |      |

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(5000)

<223> /note="This sequence may encompass 50-5000 nucleotides"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments"

<400> 36

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 60  |
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 120 |
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 180 |
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 240 |
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 300 |
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 360 |
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 420 |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 480 |
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 540 |
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 600 |
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 660 |
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 720 |
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 780 |
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 840 |

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 900  |
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 960  |
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 1020 |
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 1080 |
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 1140 |
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 1200 |
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 1260 |

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 1320 |
|-------------------------------------------------------------------|------|

[illegible]

[illegible]

tttttttttt tttttttttt 5000  
  
 <210> 37  
 <211> 5000  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           polynucleotide"  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(5000)  
 <223> /note="This sequence may encompass 100-5000 nucleotides"  
 <220>  
 <221> source  
 <223> /note="See specification as filed for detailed description of  
           substitutions and preferred embodiments"  
 <400> 37  
  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60  
  
  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 480  
  
  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 660  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 720  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 780  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 840



[illegible]

|          |          |          |          |          |          |      |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|------|
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 2640 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 2700 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 2760 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 2820 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 2880 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 2940 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3000 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3060 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3120 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3180 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3240 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3300 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3360 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3420 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3480 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3540 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3600 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3660 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3720 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3780 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3840 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3900 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 3960 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 4020 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 4080 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 4140 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 4200 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 4260 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 4320 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 4380 |
| aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | aaaaaaaa | 4440 |

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4500  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4560  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4620  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4680  
  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4740  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4800  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4860  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4920  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4980  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5000  
  
 <210> 38  
 <211> 400  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           polynucleotide"  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(400)  
 <223> /note="This sequence may encompass 100-400 nucleotides"  
 <220>  
 <221> source  
 <223> /note="See specification as filed for detailed description of  
           substitutions and preferred embodiments"  
 <400> 38  
  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120  
  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa

400

<210> 39

<211> 373

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 39

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr

1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe

20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr

35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly

130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val  
195 200 205

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys  
210 215 220

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr  
225 230 235 240

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu  
245 250 255

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro  
260 265 270

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly  
275 280 285

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro  
290 295 300

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr  
305 310 315 320

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly  
325 330 335

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln  
340 345 350

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln  
355 360 365

Ala Leu Pro Pro Arg  
370

<210> 40

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

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

oligonucleotide"

<220><221> modified\_base

<222> (1)..(20)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 40

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn guuuuagagc uaucguguuu ug 42

<210> 41

<211> 86

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> misc\_feature

<222> (80)..(86)

<223> /note="This region may encompass 1-7 nucleotides"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments"

<400> 41

aacuuaccaa ggaacagcau agcaaguuaa aaauaaggcua guccguuauc aacuugaaaa 60

aguggcaccg agucggugcu uuuuuu 86

<210> 42

<211> 74

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> misc\_feature

<222> (68)..(74)

<223> /note="This region may encompass 1-7 nucleotides"



<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments"

<400> 42

aacagcauag caaguuaaaa uaaggcuagu ccguaucaaa cuugaaaaag uggcaccgag 60

ucggugcuuu uuuu 74

<210> 43

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> modified\_base

<222> (1)..(20)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<220><221> variation

<222> (97)..(103)

<223> /note="This region may encompass 1-7 nucleotides"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of  
substitutions and preferred embodiments"

<400> 43

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uu 103

<210> 44

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 44

ccuuggacac cuuccucc 20

<210> 45

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 45

ggaaccugug gaagaggagg 20

<210> 46

<211> 20

<

212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 46

ggaacctgtg gaagaggagg 20

<210> 47

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 47

gaaggaagct gaggaacctg 20

<210> 48

<211> 20

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 48

atgacctcca aacaatacac 20

<210> 49

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 49

caagtgctgt ttcaacactg 20

<210> 50

<211> 20

<212>

DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 50

gggagatgtg aactctggga 20

<210> 51

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 51

ggagtgatg gtatcaggaa 20

<210> 52

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 52

ggtttctgtct ggcaaatggg

20

<210> 53

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 53

ggatgagctc tctcaggcag

20

<210> 54

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 54

Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Gly Gly Pro Ser Ser Pro Lys Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Gly Arg Thr Phe Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr

35 40 45

Thr Gly Met Leu Glu Asp Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg

50 55 60  
 Asn Lys Pro Phe Lys Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly  
 65 70 75 80  
 Trp Glu Glu Gly Val Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu  
 85 90 95  
 Thr Ile Ser Pro Asp Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile  
 100 105 110

Ile Pro Pro His Ala Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu  
 115 120 125  
 Glu Thr Ser Tyr  
 130

<210> 55

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 55

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

20 25 30  
 Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys Phe Met  
 35 40 45  
 Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val Ala Gln  
 50 55 60  
 Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp Tyr Ala  
 65 70 75 80  
 Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala Thr Leu  
 85 90 95

Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Glu Thr Ser

100 105

<210> 56

<211> 93

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 56

Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg

1 5 10 15

Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu

20 25 30

Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr

35 40 45

Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp

50 55 60

Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala

65 70 75 80

Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys

85 90

<210> 57

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 57

Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Ile Glu Ala Ser Arg

1 5 10 15

Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu

20 25 30



Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr

35 40 45

Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp

50 55 60

Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala

65 70 75 80

Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Thr Ser

85 90 95

<210> 58

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 58

Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Leu Glu Ala Ser Arg

1 5 10 15

Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu

20 25 30

Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr

35 40 45

Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp

50 55 60

Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala

65 70 75 80

Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Thr Ser

85 90 95

<210> 59

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 59

Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg

1 5 10 15  
Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu

20 25 30  
Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr

35 40 45  
Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp

50 55 60  
Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala

65 70 75 80  
Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Thr Ser

85 90 95

<210> 60

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> MOD\_RES

<222> (12)..(12)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (78)..(78)

<223> Any amino acid

<400> 60

Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Xaa Glu Ala Ser Arg

1 5 10 15

Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu  
 20 25 30  
 Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr  
 35 40 45  
 Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp  
 50 55 60  
 Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Xaa Gln Ala

65 70 75 80  
 Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Thr Ser  
 85 90 95

<210> 61

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 61

Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Ile Glu Ala Ser Arg  
 1 5 10 15  
 Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu

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

85 90 95  
 <210> 62  
 <211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 62

Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Leu Glu Ala Ser Arg

1 5 10 15

Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu

20 25 30

Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr

35 40 45

Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp

50 55 60

Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala

65 70 75 80

Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Thr Ser

85 90 95

<210> 63

<211> 1132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

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

1 5 10 15

His Tyr Arg Glu Val Leu Pro Leu Ala Thr Phe Val Arg Arg Leu Gly

20 25 30

Pro Gln Gly Trp Arg Leu Val Gln Arg Gly Asp Pro Ala Ala Phe Arg

35 40 45

Ala Leu Val Ala Gln Cys Leu Val Cys Val Pro Trp Asp Ala Arg Pro

50 55 60

Pro Pro Ala Ala Pro Ser Phe Arg Gln Val Ser Cys Leu Lys Glu Leu

65                                70                                75                                80  
 Val Ala Arg Val Leu Gln Arg Leu Cys Glu Arg Gly Ala Lys Asn Val  
                                          85                                90                                95  
 Leu Ala Phe Gly Phe Ala Leu Leu Asp Gly Ala Arg Gly Gly Pro Pro  
                                          100                                105                                110  
 Glu Ala Phe Thr Thr Ser Val Arg Ser Tyr Leu Pro Asn Thr Val Thr  
                                          115                                120                                125  
  
 Asp Ala Leu Arg Gly Ser Gly Ala Trp Gly Leu Leu Leu Arg Arg Val  
                                          130                                135                                140  
 Gly Asp Asp Val Leu Val His Leu Leu Ala Arg Cys Ala Leu Phe Val  
 145                                150                                155                                160  
 Leu Val Ala Pro Ser Cys Ala Tyr Gln Val Cys Gly Pro Pro Leu Tyr  
                                          165                                170                                175  
 Gln Leu Gly Ala Ala Thr Gln Ala Arg Pro Pro Pro His Ala Ser Gly  
                                          180                                185                                190  
  
 Pro Arg Arg Arg Leu Gly Cys Glu Arg Ala Trp Asn His Ser Val Arg  
                                          195                                200                                205  
 Glu Ala Gly Val Pro Leu Gly Leu Pro Ala Pro Gly Ala Arg Arg Arg  
                                          210                                215                                220  
 Gly Gly Ser Ala Ser Arg Ser Leu Pro Leu Pro Lys Arg Pro Arg Arg  
 225                                230                                235                                240  
 Gly Ala Ala Pro Glu Pro Glu Arg Thr Pro Val Gly Gln Gly Ser Trp  
                                          245                                250                                255  
  
 Ala His Pro Gly Arg Thr Arg Gly Pro Ser Asp Arg Gly Phe Cys Val  
                                          260                                265                                270  
 Val Ser Pro Ala Arg Pro Ala Glu Glu Ala Thr Ser Leu Glu Gly Ala  
                                          275                                280                                285  
 Leu Ser Gly Thr Arg His Ser His Pro Ser Val Gly Arg Gln His His  
                                          290                                295                                300  
 Ala Gly Pro Pro Ser Thr Ser Arg Pro Pro Arg Pro Trp Asp Thr Pro  
 305                                310                                315                                320

Cys Pro Pro Val Tyr Ala Glu Thr Lys His Phe Leu Tyr Ser Ser Gly  
 325 330 335  
 Asp Lys Glu Gln Leu Arg Pro Ser Phe Leu Leu Ser Ser Leu Arg Pro  
 340 345 350  
 Ser Leu Thr Gly Ala Arg Arg Leu Val Glu Thr Ile Phe Leu Gly Ser  
 355 360 365  
 Arg Pro Trp Met Pro Gly Thr Pro Arg Arg Leu Pro Arg Leu Pro Gln  
 370 375 380  
  
 Arg Tyr Trp Gln Met Arg Pro Leu Phe Leu Glu Leu Leu Gly Asn His  
 385 390 395 400  
 Ala Gln Cys Pro Tyr Gly Val Leu Leu Lys Thr His Cys Pro Leu Arg  
 405 410 415  
 Ala Ala Val Thr Pro Ala Ala Gly Val Cys Ala Arg Glu Lys Pro Gln  
 420 425 430  
 Gly Ser Val Ala Ala Pro Glu Glu Glu Asp Thr Asp Pro Arg Arg Leu  
 435 440 445  
  
 Val Gln Leu Leu Arg Gln His Ser Ser Pro Trp Gln Val Tyr Gly Phe  
 450 455 460  
 Val Arg Ala Cys Leu Arg Arg Leu Val Pro Pro Gly Leu Trp Gly Ser  
 465 470 475 480  
 Arg His Asn Glu Arg Arg Phe Leu Arg Asn Thr Lys Lys Phe Ile Ser  
 485 490 495  
 Leu Gly Lys His Ala Lys Leu Ser Leu Gln Glu Leu Thr Trp Lys Met  
 500 505 510  
  
 Ser Val Arg Gly Cys Ala Trp Leu Arg Arg Ser Pro Gly Val Gly Cys  
 515 520 525  
 Val Pro Ala Ala Glu His Arg Leu Arg Glu Glu Ile Leu Ala Lys Phe  
 530 535 540  
 Leu His Trp Leu Met Ser Val Tyr Val Val Glu Leu Leu Arg Ser Phe  
 545 550 555 560  
 Phe Tyr Val Thr Glu Thr Thr Phe Gln Lys Asn Arg Leu Phe Phe Tyr

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



Ala Val Arg Ile Arg Gly Lys Ser Tyr Val Gln Cys Gln Gly Ile Pro  
820 825 830

Gln Gly Ser Ile Leu Ser Thr Leu Leu Cys Ser Leu Cys Tyr Gly Asp  
835 840 845

Met Glu Asn Lys Leu Phe Ala Gly Ile Arg Arg Asp Gly Leu Leu Leu  
850 855 860

Arg Leu Val Asp Asp Phe Leu Leu Val Thr Pro His Leu Thr His Ala  
865 870 875 880

Lys Thr Phe Leu Arg Thr Leu Val Arg Gly Val Pro Glu Tyr Gly Cys  
885 890 895

Val Val Asn Leu Arg Lys Thr Val Val Asn Phe Pro Val Glu Asp Glu  
900 905 910

Ala Leu Gly Gly Thr Ala Phe Val Gln Met Pro Ala His Gly Leu Phe  
915 920 925

Pro Trp Cys Gly Leu Leu Leu Asp Thr Arg Thr Leu Glu Val Gln Ser  
930 935 940

Asp Tyr Ser Ser Tyr Ala Arg Thr Ser Ile Arg Ala Ser Leu Thr Phe  
945 950 955 960

Asn Arg Gly Phe Lys Ala Gly Arg Asn Met Arg Arg Lys Leu Phe Gly  
965 970 975

Val Leu Arg Leu Lys Cys His Ser Leu Phe Leu Asp Leu Gln Val Asn  
980 985 990

Ser Leu Gln Thr Val Cys Thr Asn Ile Tyr Lys Ile Leu Leu Leu Gln  
995 1000 1005

Ala Tyr Arg Phe His Ala Cys Val Leu Gln Leu Pro Phe His Gln  
1010 1015 1020

Gln Val Trp Lys Asn Pro Thr Phe Phe Leu Arg Val Ile Ser Asp  
1025 1030 1035

Thr Ala Ser Leu Cys Tyr Ser Ile Leu Lys Ala Lys Asn Ala Gly  
1040 1045 1050

Met Ser Leu Gly Ala Lys Gly Ala Ala Gly Pro Leu Pro Ser Glu

|                                                                   |                     |             |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------|
| 1055                                                              | 1060                | 1065        |
| Ala Val Gln Trp Leu Cys His                                       | Gln Ala Phe Leu Leu | Lys Leu Thr |
| 1070                                                              | 1075                | 1080        |
| Arg His Arg Val Thr Tyr Val                                       | Pro Leu Leu Gly Ser | Leu Arg Thr |
| 1085                                                              | 1090                | 1095        |
| Ala Gln Thr Gln Leu Ser Arg                                       | Lys Leu Pro Gly Thr | Thr Leu Thr |
| 1100                                                              | 1105                | 1110        |
| Ala Leu Glu Ala Ala Ala Asn                                       | Pro Ala Leu Pro Ser | Asp Phe Lys |
| 1115                                                              | 1120                | 1125        |
| Thr Ile Leu Asp                                                   |                     |             |
| 1130                                                              |                     |             |
| <210> 64                                                          |                     |             |
| <211> 4027                                                        |                     |             |
| <212> DNA                                                         |                     |             |
| <213> Homo sapiens                                                |                     |             |
| <400> 64                                                          |                     |             |
| caggcagcgt ggtcctgctg cgcacgtggg aagccctggc cccggccacc cccgcgatgc | 60                  |             |
| cgcgcgctcc ccgtgccga gccgtgcgct ccctgctgcg cagccactac cgcgaggtgc  | 120                 |             |
| tgccgtggc cagtttcgtg ggccgcctgg gggccaggg ctggcggctg gtgcagcgcg   | 180                 |             |
| gggacccggc ggctttccgc gcgttggtgg ccagtgccct ggtgtgcgtg ccctgggacg | 240                 |             |
| cacggccgcc ccccgccgcc ccctccttcc gccagtggtc ctgcctgaag gagctggtgg | 300                 |             |
| cccagtgct gcagaggtg tgcgagcgcg gcgcgaagaa cgtgctggcc ttcggcttcg   | 360                 |             |
| cgctgctgga cggggcccg cggggccccc ccgaggcctt caccaccagc gtgcgcagct  | 420                 |             |
| acctgccaa cacggtgacc gacgcactgc gggggagcgg ggcgtggggg ctgctgttgc  | 480                 |             |
| gccgcgtggg cgacgacgtg ctggttcacc tgcggcacg ctgcgcgtc tttgtgctgg   | 540                 |             |
| tggctcccag ctgcgcctac caggtgtgcg ggccgccgct gtaccagctc ggcgctgcca | 600                 |             |
| ctcaggcccc gccccgccca cacgctagtg gaccccgaag gcgtctggga tgcgaacggg | 660                 |             |
| cctggaacca tagcgtcagg gaggcggggg tccccctggg cctgccagcc ccgggtgcga | 720                 |             |
| ggaggcgcgg gggcagtgcc agccgaagtc tgccgttgcc caagaggccc aggcgtggcg | 780                 |             |
| ctgccctga gccggagcgg acgcccgttg ggcaggggtc ctggggccac ccgggcagga  | 840                 |             |
| cgcgtggacc gagtgaccgt ggtttctgtg tgggtgcacc tgccagacc gccgaagaag  | 900                 |             |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ccacctcttt ggagggtgcg ctctctggca cgcgccactc ccacccatcc gtgggcccgc  | 960  |
| agcaccacgc gggccccca tccacatgc gccaccacg tccctgggac acgccttgtc     | 1020 |
| ccccggtgta cggcgagacc aagcacttcc tctactcctc aggcgacaag gagcagctgc  | 1080 |
| ggccctcctt cctactcagc tctctgaggc ccagcctgac tggcgctcgg aggctcgtgg  | 1140 |
| agaccatctt tctgggttcc aggccctgga tgccagggac tccccgcagg ttgccccgcc  | 1200 |
| tgccccagcg ctactggcaa atgcggcccc tgtttctgga gctgcttggg aaccacgcgc  | 1260 |
| agtgcacctc cgggggtgctc ctcaagacgc actgcccgct gcgagctgcg gtcaccccag | 1320 |
|                                                                    |      |
| cagccggtgt ctgtgcccgg gagaagcccc agggctctgt ggcggccccc gaggaggagg  | 1380 |
| acacagaccc ccgtgcctg gtgcagctgc tccgccagca cagcagcccc tggcagggtgt  | 1440 |
| acggcttctg gcgggcctgc ctgcgccggc tggtgccccc aggcctctgg ggctccaggc  | 1500 |
| acaacgaacg ccgttctcctc aggaacacca agaagtcat ctccctgggg aagcatgcca  | 1560 |
| agctctcgct gcaggagctg acgtggaaga tgagcgtgcg gggctgctgt tggctgcgca  | 1620 |
| ggagcccagg ggttggtgtgt gttccggccg cagagcaccg tctgcgtgag gagatcctgg | 1680 |
| ccaagtctct gcactggctg atgagtgtgt acgtcgtcga gctgctcagg tctttctttt  | 1740 |
|                                                                    |      |
| atgtcacgga gaccacgttt caaaagaaca ggctcttttt ctaccggaag agtgtctgga  | 1800 |
| gcaagtgtca aagcattgga atcagacagc acttgaagag ggtgcagctg cgggagctgt  | 1860 |
| cggaagcaga ggtcaggcag catcggggaag ccaggcccgc cctgtgacg tccagactcc  | 1920 |
| gcttcatccc caagcctgac gggctgcggc cgattgtgaa catggactac gtcgtgggag  | 1980 |
| ccagaacgtt ccgcagagaa aagagggccg agcgtctcac ctcgagggtg aaggcactgt  | 2040 |
| tcagcgtgct caactacgag cgggcgcggc gccccgcct cctgggcgcc tctgtgctgg   | 2100 |
| gcctggacga tatccacagg gcctggcgca ccttcgtgct gcgtgtgcgg gccaggacc   | 2160 |
|                                                                    |      |
| cgccgcctga gctgtacttt gtcaaggtgg atgtgacggg cgcgtacgac accatcccc   | 2220 |
| aggacaggct cacggaggtc atgccagca tcatcaaacc ccagaacacg tactgctgac   | 2280 |
| gtcggtatgc cgtggtccag aaggccgcc atgggcacgt ccgcaaggcc ttcaagagcc   | 2340 |
| acgtctctac cttgacagac ctccagccgt acatgcgaca gttcgtggct cacctgcagg  | 2400 |
| agaccagccc gctgagggat gccgtcgtca tcgagcagag ctctccctg aatgaggcca   | 2460 |
| gcagtggcct cttgcagtc ttcctacgt tcatgtgcca ccacgccgt cgcacaggg      | 2520 |
| gcaagtccta cgtccagtgc caggggatcc cgcagggtc catcctctcc acgtgctct    | 2580 |
|                                                                    |      |
| gcagcctgtg ctacggcgac atggagaaca agctgtttgc ggggattcgg cgggacgggc  | 2640 |
| tgctcctgcg ttggtggat gatttcttgt tggtagacac tcacctcacc cacgcgaaaa   | 2700 |
| ccttctctag gacctgtgc cgaggtgtcc ctgagtatgg ctgctggtg aacttgcgga    | 2760 |

agacagtggg gaacttcctt gtagaagacg aggccctggg tggcacggct tttgttcaga 2820  
 tgccggccca cggcctattc ccctggtgcg gcctgctgct ggatacccg accctggagg 2880  
 tgcagagcga ctactccagc tatgcccga cctccatcag agccagtctc accttcaacc 2940  
 gcggcttcaa ggctgggagg aacatgcgtc gcaaactctt tggggtcttg cggctgaagt 3000

gtcacagcct gtttctggat ttgcaggtga acagcctcca gacggtgtgc accaacaatct 3060  
 acaagatcct cctgctgcag gcgtacaggt ttcacgcatg tgtgctgcag ctcccatctt 3120  
 atcagcaagt ttggaagaac cccacatttt tctgctgctg catctctgac acggcctccc 3180  
 tctgctactc catcctgaaa gccaaagaac cagggatgtc gctggggggc aaggcgccg 3240  
 ccggccctct gccctccgag gccgtgcagt ggctgtgcca ccaagcattc ctgctcaagc 3300  
 tgactcgaca ccgtgtcacc tacgtgccac tcctggggtc actcaggaca gcccagacgc 3360  
 agctgagtcg gaagctcccg gggacgacgc tgactgcctt ggaggccgca gccaaaccgg 3420

cactgccttc agacttcaag accatcctgg actgatggcc acccgccac agccaggccg 3480  
 agagcagaca ccagcagccc tgtcacgccg ggctctacgt cccaggaggagg gaggggcggc 3540  
 ccacaccag gcccgaccg ctgggagtct gaggcctgag tgagtgtttg gccgaggcct 3600  
 gcatgtccgg ctgaaggctg agtgtccggc tgaggcctga gcgagtgtcc agccaagggc 3660  
 tgagtgtcca gcacacctgc cgtcttcaat tccccacagg ctggcgctcg gctccacccc 3720  
 agggccagct tttcctcacc aggagcccgg ctccactcc ccacatagga atagtccatc 3780  
 cccagattcg ccattgttca cccctgcgcc tgcctcctt tgccttcac cccaccatc 3840

caggtggaga cctgagaag gacctggga gctctggga tttggagtga ccaaagggtg 3900  
 gccctgtaca caggcgagga ccctgcacct ggatgggggt ccctgtgggt caaatgggg 3960  
 ggaggtgctg tgggagtaaa atactgaata tatgagtttt tcagttttga aaaaaaaaaa 4020  
 aaaaaaa 4027

<210> 65  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 65  
 tgaaggagcc cagagagaga 20

<210> 66

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 66

gtaagccaag aaagaaatcc

20

<210> 67

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 67

Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 68

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(3)

<223> /replace=" "

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(21)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no  
preference with respect to those in the annotations  
for variant positions"

<400> 68

Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu

1 5 10 15

Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 69

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(3)

<223> /replace=" "

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(22)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 69

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

1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 70

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> VARIANT

```

<222> (1)..(3)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(23)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"

<400> 70
Gly Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp
1           5           10           15
Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
        20

<210> 71
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (1)..(3)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(25)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"

<400> 71
Gly Ser Gly Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala
1           5           10           15
Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
        20           25

<210> 72

```



<211> 30  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <220><221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(30)

<223> /note="This sequence may encompass 1-6  
 "Gly Gly Gly Gly Ser" repeating units"

<400> 72  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
                   20                    25                    30

<210> 73  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source

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

<400> 73  
 ugucgggucu uaaaaauac 20

<210> 74  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source

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

<400> 74  
 uacaggcccc uaaagcacua 20

```

<210> 75
<211> 20
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<
400> 75
acaggccccc aaagcacuaa                20
<210> 76
<211> 20
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 76
aagcacuaag ggcaugcccu                20
<210> 77
<211> 20
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<400>
> 77
gggcaugccc ucggugaaac                20
<210> 78
<211> 20
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

oligonucleotide"

<400> 78

ggcaugcccu cggugaaaca 20

<210> 79

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400>

79

gcaugcccuc ggugaaacag 20

<210> 80

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 80

ugagauuaaa gcgacagaaa 20

<210> 81

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 81

gagauuaaag cgacagaaaa 20

<210> 82

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 82

uaaagcgaca gaaaaggga 20

<210> 83

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 83

agaaaaggga aaggagagcg 20

<210> 84

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 84

gaaaaggga aggagagcg 20

<210> 85

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 85

ggaaaggaga gcgcgggcaa 20

<

210> 86  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 86  
 gaaaggagag cgcgggcaac 20  
 <210> 87  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 87  
 gcgcgggcaa cggaucuaa 20  
 <210>  
 > 88  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 88  
 cgcgggcaac gggaucuaaa 20  
 <210> 89  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"

<400> 89  
ucuaaaggga gauagagacg 20  
<210>  
90  
<211> 20  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 90  
cuaaagggag auagagacgc 20  
<210> 91  
<211> 20  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 91  
gauagagacg cgggccucug 20  
<210> 92  
  
<211> 20  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 92  
auagagacgc gggccucuga 20  
<210> 93  
<211> 20  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 93

gacgcgggcc ucugagggua 20

<210> 94

<

211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 94

gcgggccucu gagguaagg 20

<210> 95

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 95

cgggccucug agguaaggu 20

<210> 96

<211

> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 96

gaggguaagg uggcgcaag 20

<210> 97



<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 97

gcaugcccuu agugcuuuag 20

<210> 98

<211>

20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 98

ggcaugcccu uagugcuuuu 20

<210> 99

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 99

gggcaugccc uuagugcuuu 20

<210> 100

<211>

20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 100  
gcgcuccccc guuucaccga 20  
<210> 101  
<211> 20  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 101  
agcgcucccc uguuucaccg 20  
<210> 102  
<211>  
> 20  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 102  
ugcgccccacc uuaccucag 20  
<210> 103  
<211> 20  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 103  
agagccggcg guagcggcag 20  
<210> 104  
<  
211> 20  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 104

ggcggguagcg gcaguggcag 20

<210> 105

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 105

caguggcagc ggcgagagcu 20

<210> 106

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 106

aguggcagcg gcgagagcuu 20

<210> 107

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 107

ggcagcggcg agagcuuggg 20

<210> 108

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 108

ccucgcgagc gccgcgcgcc 20

<210> 109

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 109

cucgcgagcg ccgcgcgccc 20

<210> 110

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 110

gcaagucacg uccgcccccu 20

<210> 111

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 111

ucacguccgc cccucggcg 20

<210> 112

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 112

gcgcggccgc cccgagacgc 20

<210> 113

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 113

cugccuuaug aaauaugaug 20

<210> 114

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 114

ccuuaugaau auugaugcgg 20

<210> 115

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 115

ugaauauuga ugcgaggcu 20

<210> 116

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 116

ugcuuucgua gagaagcaga 20

<210> 117

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 117

agaagcagaa ggaagcaaga 20

<210> 118

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 118

aagcaagaug gcugccuuu 20

<210> 119

<211> 20

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 119  
 cccuuuagga uuuguuagaa 20  
 <210> 120  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 120  
 ggagacccga cugcaacugc 20  
 <210> 121  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 121  
 gcaacugcug gauugcugca 20  
 <210> 122  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 122



gcuggauugc ugcaaggcug 20

<210> 123

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 123

cuggauugcu gcaaggcuga 20

<210> 124

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 124

aaggcugagg gacgagaacg 20

<210> 125

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 125

gcugccacug ccgcuaccgc 20

<210> 126

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 126

cgccucgcgag gaggcggcgg 20

<210> 127

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 127

cggcgcucgc gaggaggcgg 20

<210> 128

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 128

gcgcggcgcu cgcgaggagg 20

<210> 129

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 129

ggcgcgcggc gcucgcgagg 20

<210> 130

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 130

ccgggcgcgc ggcgcucgcg 20

<210> 131

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 131

gcgagcggga cccgggcgcg 20

<210> 132

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 132

cuugcaugcg agcgggaccc 20

<210> 133

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 133

acuugcaugc gagcgggacc 20

<210> 134

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 134

gacgugacuu gcaugcgagc

20

<210> 135

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 135

ggacgugacu ugcaugcgag

20

<210> 136

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 136

gggcggccgc gccgaggggg

20

<210> 137

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 137

ucggggcggc cgcgccgagg 20

<210> 138

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 138

cucggggcgg ccgcccag 20

<210> 139

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 139

ucucggggcg gccgcgccga 20

<210> 140

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 140

gucucggggc ggccgcgccg 20

<210> 141

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 141

gcggggccgg cgucucggg 20

<210> 142

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 142

ucagcggggc cggcgucug 20

<210> 143

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 143

cucagcgggg ccggcgucuc 20

<210> 144

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 144

acucagcggg gccggcgucu 20

<210> 145  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 145  
 uucucaucac ucagcggggc 20  
 <210> 146  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 146  
 ucuguucuca ucacucagcg 20  
 <210> 147  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 147  
 gucuguucuc aucacucagc 20  
 <210> 148  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 148

cgucuguucu caucacucag 20

<210> 149

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 149

ccuccgcauc aaauuucuaa 20

<210> 150

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 150

ccuuucuaac aaauccuaaa 20

<210> 151

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 151

uccuuucuaa caaauccuaa 20

<210> 152

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 152

gcaauccagc aguugcaguc 20

<210> 153

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 153

agcaauccag caguugcagu 20

<210> 154

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 154

aaacucuguc uucucuaggc 20

<210> 155

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 155

uccguugag uuacaacgcu 20

<210> 156

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 156

gaguuacaac gcuuggaagc

20

<210> 157

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 157

caacgcuugg aagcaggaga

20

<210> 158

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 158

aacgcuugga agcaggagau

20

<210> 159

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 159

ugggcucagc agcagccaau 20

<210> 160

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 160

cagccaauag gacaugauc 20

<210> 161

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 161

augauccagg aagagcagua 20

<210> 162

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 162

ugauccagga agagcaguaa 20

<210> 163

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 163

gcaguaaggg acugagcugc 20

<210> 164

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 164

cugagcugcu gguaagacag 20

<210> 165

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 165

gcaaguaaac aaucuugaga 20

<210> 166

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 166

ggcaaguaaa caaucuugag 20

<210> 167  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 167  
 uuguaacuca acaggagcaa 20  
 <210> 168  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 168  
 uccaagcguu guaacucaac 20  
 <210> 169  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 169  
 cuuccuggau cauguccuau 20  
 <210> 170  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 170

cagucccuua cugcucuucc 20

<210> 171

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 171

gcucuuuaga auucaacuag 20

<210> 172

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 172

cucuuuagaa uucaacuaga 20

<210> 173

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 173

ucaacuagag ggcagccuug 20

<210> 174

<211> 20

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 174

cuagaggga gccuuguga 20

<210> 175

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 175

uggcccgaa gcaagccuga 20

<210> 176

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 176

cgaagcaagc cugauggaac 20

<210> 177

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 177

ggauagaacc aaccauguug 20

<210> 178

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 178

gauagaacca accauguuga

20

<210> 179

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 179

cauuugccag acagaaccuc

20

<210> 180

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 180

cuggcuacaa agcuccagaa

20

<210> 181

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 181

agagcucauc cagaaguaaa 20

<210> 182

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 182

aaguaaaugg agacaccaag 20

<210> 183

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 183

cacucuuuca aaaguauua 20

<210> 184

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 184

uuauuggaaua ccuguauga 20

<210> 185

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 185

uauggaauac ccugaugaa 20

<210> 186

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 186

gacuuuacac aagaaaguag 20

<210> 187

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 187

acuuuacaca agaaaguaga 20

<210> 188

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 188

uauuccaagu guuugcaaaa 20

<210> 189  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 189  
 uccaaguguu ugcaaaaugg 20  
 <210> 190  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 190  
 guuagugaac cuucucucuc 20  
 <210> 191  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 191  
 uuagugaacc uucucucucu 20  
 <210> 192  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 192

gaaaauugaaa caagaccaaa 20

<210> 193

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 193

aaacaagacc aaaaggcuaa 20

<210> 194

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 194

aauggagaaa gacguaacuu 20

<210> 195

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 195

auggagaaag acguaacuuc 20

<210> 196

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 196

uggagaaaga cguaacuucg 20

<210> 197

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 197

guaagccaag aaagaaaucc 20

<210> 198

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 198

uuuuaacac auaacugcag 20

<210> 199

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 199

uuucaacaca uaacugcagu 20



<210> 200

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 200

gcuucagauu cugaaugagc

20

<210> 201

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 201

ucagauucug aaugagcagg

20

<210> 202

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 202

cagauucuga augagcagga

20

<210> 203

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 203

agauucugaa ugagcaggag 20

<210> 204

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 204

cauuguauua cuuaaaaaca 20

<210> 205

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 205

aaggcagugc uaaugccuaa 20

<210> 206

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 206

uacaguuucu gccucuuccg 20

<210> 207

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 207

ucuuccgugg aacacacaca 20

<210> 208

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 208

acacacacau ggugaacucc 20

<210> 209

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 209

uccagauugu guuuccauug 20

<210> 210

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 210

cauaaaugcc auuaacaguc 20

<210> 211  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 211  
 acucacccau cgcauaccuc 20  
 <210> 212  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 212  
 cucacccauc gcuaaccuca 20  
 <210> 213  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 213  
 gccuccaaag ccagcugcag 20  
 <210> 214  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 214

gccagcugca guggugagug 20

<210> 215

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 215

uccugcagaa aaauacauc 20

<210> 216

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 216

ccugcagaaa auaacaucca 20

<210> 217

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 217

ggaaccacaa agcuagcguc 20

<210> 218

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 218

ucuggugaag aaucuguuc 20

<210> 219

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 219

agcagcaauu ugcaagcucc 20

<210> 220

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 220

agcaauuugc aagcuccugg 20

<210> 221

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 221

cuccuggugg cagcucugaa 20

<210> 222

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 222

uuaaaacaaa augaaaugaa

20

<210> 223

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 223

gcaaagcuca guguucacua

20

<210> 224

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 224

ucceccuccu ccucuccac

20

<210> 225

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 225

guuccucagc uuccuucaga 20

<210> 226

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 226

gaaggaaaaa gcacucugaa 20

<210> 227

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 227

ggaaaaagca cucugaaugg 20

<210> 228

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 228

aaaguaacac aacacuuuuu 20

<210> 229

<211> 20

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 229

aaguaacaca acacuuuuuaa 20

<210> 230

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 230

uuuaagggaa gugaaaauag 20

<210> 231

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 231

uuaagggag ugaaaauaga 20

<210> 232

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 232

gaaaauagag gguaaaccug 20

<210> 233  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 233  
 cuucuccgau gcuuucugaa 20  
 <210> 234  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 234  
 cucagaauaa uugugugaac 20  
 <210> 235  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 235  
 aggaaugaca uacagacugc 20  
 <210> 236  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 236

ggaaugacau acagacugca 20

<210> 237

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 237

aagcauaacc caccauuuu 20

<210> 238

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 238

ccaccaauuu uugguagcag 20

<210> 239

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 239

ugguagcagu ggagagcuac 20

<210> 240

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 240

caaagagcaa gagauucuga 20

<210> 241

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 241

aaagagcaag agauucugaa 20

<210> 242

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 242

gauucugaag ggucgagaca 20

<210> 243

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 243

acacagcacu aucugaaacc 20

<210> 244

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 244

agcacuau cu gaaaccagga

20

<210> 245

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 245

accaggaugg auugaauuga

20

<210> 246

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 246

ggccccucgu uuucaccaag

20

<210> 247

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 247

aucccaucua aaacgaaug 20

<210> 248

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 248

augaccucca aacaauacac 20

<210> 249

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 249

acuggaaaau ccaacaugcc 20

<210> 250

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 250

cuggaaaauuc caacaugccu 20

<210> 251

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 251

uggaaaaucc aacaugccug 20

<210> 252

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 252

ggaaaaucca acaugccugg 20

<210> 253

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 253

gaaaauccaa caugccuggg 20

<210> 254

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 254

acaugccugg ggggcuccca 20

<210> 255  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 255  
 caccagaaa acaacacagc 20  
 <210> 256  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 256  
 uaccaaguug aaugaauca 20  
 <210> 257  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 257  
 accaaguuga aaugaauca 20  
 <210> 258  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 258

augaaaucaag ggcaguccca 20

<210> 259

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 259

agggcagucc caagguacag 20

<210> 260

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 260

guuccaaaaa ccucacacc 20

<210> 261

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 261

gcucaugugc agucacugug 20

<210> 262

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 262

gaaacagcac uugaaauaac 20

<210> 263

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 263

gcaacauaag ccucauaaac 20

<210> 264

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 264

auuacaaaua aagaauaaag 20

<210> 265

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 265

aacaugauc agcaaagaga 20

<210> 266

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 266

caaagagaag gaucauucuu

20

<210> 267

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 267

auucuuuggc cagacuaaag

20

<210> 268

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 268

aaaguggaag aauguuuuc

20

<210> 269

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 269

cgagacucau aauguccaaa 20

<210> 270

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 270

gagacucaua auguccaaau 20

<210> 271

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 271

ucauaauguc caaugggac 20

<210> 272

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 272

uaauguccaa augggacugg 20

<210> 273

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 273

aucaagugca ugcaaaaauac 20

<210> 274

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 274

acacauccug aacuuuuugc 20

<210> 275

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 275

caaagcaaga ucuucuucac 20

<210> 276

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 276

ucacaggugc uuucaagaac 20

<210> 277  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 277  
 acaacaagcu ucaguucuaac 20  
 <210> 278  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 278  
 caacaagcuu caguucuaca 20  
 <210> 279  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 279  
 aaugaaaacc aagauauguc 20  
 <210> 280  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 280

cugcgcaacu ugcucagcaa 20

<210> 281

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 281

uguuuuuccu gugccugacc 20

<210> 282

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 282

guuuuuuccug ugccugacca 20

<210> 283

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 283

uuuccugugc cugaccaggg 20

<210> 284

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 284

cacucagacc ccuccccaga 20

<210> 285

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 285

cucaaaaagca ugcugcucua 20

<210> 286

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 286

aaaagcaugc ugcucuaagg 20

<210> 287

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 287

cuugccauag ucagaugcac 20



<210> 288

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 288

ucagaugcac aggccaauua

20

<210> 289

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 289

gaugcacagg ccaauuaagg

20

<210> 290

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 290

aggccaauua agguggaacc

20

<210> 291

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 291

caccaccaga aaacaaaaca 20

<210> 292

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 292

agaaaacaaa acauggaaaa 20

<210> 293

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 293

aaagagcauc auugagacca 20

<210> 294

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 294

caagucguua uuugaccaua 20

<210> 295

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 295

caaguaaaag uugaaauguc 20

<210> 296

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 296

aaguaaaagu ugaaauguca 20

<210> 297

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 297

uacuccuaua aaaaauuuau 20

<210> 298

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 298

uucccaucuu gcagaugugu 20

<210> 299  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 299  
 cagaaaugua cugagacaca 20  
 <210> 300  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 300  
 agcaaaauua ucuucagaua 20  
 <210> 301  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 301  
 gcaaaauuau cuucagauau 20  
 <210> 302  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 302

cuuuuuuuuaa aucuugaguc 20

<210> 303

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 303

agucuggcag caauuuguaa 20

<210> 304

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 304

gcucuuuugua uauuauucc 20

<210> 305

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 305

uauuccugg agagacagcu 20

<210> 306

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 306

aaugagaaaa uaacgaccuu 20

<210> 307

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 307

uuuaaaauuu uuuaauuca 20

<210> 308

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 308

uauuaguuuc acaagauuuc 20

<210> 309

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 309

ucacaagauu ucuggcuaau 20

<210> 310

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 310

cacaagauuu cuggcuaaua

20

<210> 311

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 311

uaucuucagu cuucaugagu

20

<210> 312

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 312

aucuucaguc uucaugaguu

20

<210> 313

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 313

ucuucagucu ucaugaguug 20

<210> 314

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 314

cuucagucuu caugaguugg 20

<210> 315

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 315

cuuuucucca uuuaucuu 20

<210> 316

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 316

aaagcuuuuu guaaaaauuc 20

<210> 317

<211> 20

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 317

uaaaauucag gauauguaau 20

<210> 318

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 318

aggauaugua auaggucugu 20

<210> 319

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 319

uagugaaaua uuuuugcuga 20

<210> 320

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 320

gauggaugua gauauauacg 20

<210> 321  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 321  
 agacaaaugu uaaaauagug 20  
 <210> 322  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 322  
 gauacccac acuguguaga 20  
 <210> 323  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 323  
 cccacacug uguagaagga 20  
 <210> 324  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 324

cacacugugu agaaggaugg 20

<210> 325

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 325

acacugugua gaaggaugga 20

<210> 326

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 326

cuguguagaa ggauggaggg 20

<210> 327

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 327

cuacuguccc uuuugcgug 20

<210> 328

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 328

ugguuauuaa guugccucac 20

<210> 329

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 329

gguuauuaag uugccucacu 20

<210> 330

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 330

cacaucucau agauaauuu 20

<210> 331

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 331

ucccacuuuu ccaucuugu 20

<210> 332

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 332

uucuuuuugc cugacucucc

20

<210> 333

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 333

uucuaaagua cauacuaaua

20

<210> 334

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 334

ucuaaaguac auacuaauau

20

<210> 335

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 335

aguacauacu aaauaggguc 20

<210> 336

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 336

aaacagcaau uaaauguuau 20

<210> 337

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 337

aacagcaauu aauguuaua 20

<210> 338

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 338

auuaaauguu auagggaagu 20

<210> 339

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 339

auaggaagu aggaagaaaa 20

<210> 340

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 340

uaggaagua ggaagaaaaa 20

<210> 341

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 341

aggaaguag gaagaaaaag 20

<210> 342

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 342

caauaaacca agcaauauuc 20

<210> 343  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 343  
 aauaaaccaa gcaauauucu 20  
 <210> 344  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 344  
 auaaaccaag caauauucug 20  
 <210> 345  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 345  
 uaaaccaagc aaauuucugg 20  
 <210> 346  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 346

accaagcaau auucuggggg 20

<210> 347

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 347

ccaagcaaua uucugggggu 20

<210> 348

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 348

uucugggggu gggauagagc 20

<210> 349

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 349

ucuuuuuaaaa uccaaguaau 20

<210> 350

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 350

uuaaaaucca aguaauaggu 20

<210> 351

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 351

uuuuuuccag cucaaaaaau 20

<210> 352

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 352

uuuguuuagu uucauuuauu 20

<210> 353

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 353

uguacauaua cuuaauuauug 20

<210> 354

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 354

uagagcccuu aauguguagu

20

<210> 355

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 355

agagcccuua auguguagu

20

<210> 356

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 356

gagcccuuaa uguguaguug

20

<210> 357

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 357

agcccuuaau guguaguugg 20

<210> 358

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 358

uaguugggggg uuaagcuuug 20

<210> 359

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 359

cuuuauauuu aguauaaauug 20

<210> 360

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 360

caaaauuuuug aaaaagauga 20

<210> 361

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 361

gguccuuuuu auacccaucu 20

<210> 362

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 362

uuuuauaccc aucuaggagc 20

<210> 363

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 363

ucuaggagca gguccaaug 20

<210> 364

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 364

ggcagcuauu agagaaauca 20

<210> 365  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 365  
 uuagagaaau cauggaagaa 20  
 <210> 366  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 366  
 aagaaaggua auuaacgcaa 20  
 <210> 367  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 367  
 gguaauuaac gcaaaggcac 20  
 <210> 368  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 368

guaauuaacg caaaggcaca 20

<210> 369

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 369

uaaaauugagu aaauuuuagu 20

<210> 370

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 370

uuaguaggcu uagcuauucu 20

<210> 371

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 371

uaguaggcuu agcuauucua 20

<210> 372

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 372

agagagucac aaauuuugac 20

<210> 373

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 373

aggacuaaua gucugcuagc 20

<210> 374

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 374

aaugagucgc uagcuggcac 20

<210> 375

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 375

acaggcugcc cacuuugcga 20



<210> 376

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 376

cgauggaugc cagaaaaccc

20

<210> 377

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 377

cagaaaaccc aggcaugaac

20

<210> 378

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 378

accaggcau gaacaggaau

20

<210> 379

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 379

ugaacaggaa ucggccagcc 20

<210> 380

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 380

cagccaggcu gccagccaca 20

<210> 381

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 381

ggcugccagc cacaagguac 20

<210> 382

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 382

cagccacaag guacuggcac 20

<210> 383

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 383

cuggcacagg cuccaacgag 20

<210> 384

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 384

uccaacgaga ggucccacuc 20

<210> 385

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 385

aagugucaaa gcagaaagac 20

<210> 386

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 386

gcagaaagac ugguaaagug 20

<210> 387  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 387  
 uuuuuuucgc uaucaaucac 20  
 <210> 388  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 388  
 ugagcgagau aaugcagaga 20  
 <210> 389  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 389  
 cucugagcug uucuucuucu 20  
 <210> 390  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 390

ucugagcugu ucuucuucua 20

<210> 391

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 391

uagggugccu uuucauuag 20

<210> 392

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 392

gugccuuuuc auuaagaggu 20

<210> 393

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 393

guauuuuuau uaaaguacuu 20

<210> 394

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 394

uuaaaguacu uaggauacau 20

<210> 395

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 395

uaaaguacuu aggauacauu 20

<210> 396

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 396

aaaguacuua ggauacauug 20

<210> 397

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 397

uaggauacau uggggcagcu 20

<210> 398

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 398

uucacuaaaau aaucacuag

20

<210> 399

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 399

uaaauaaauca ucuaguggcc

20

<210> 400

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 400

uuguuuuuua aacaagcagu

20

<210> 401

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 401

uuuuuuuaac aagcaguagg 20

<210> 402

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 402

acaagcagua gguggugcuu 20

<210> 403

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 403

uagguggugc uuuggucaua 20

<210> 404

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 404

agguggugcu uuggucauaa 20

<210> 405

<211> 20

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 405

ggaagauaua gucuauuucu 20

<210> 406

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 406

acuaauuccau auuuuccaug 20

<210> 407

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 407

uuccauauuu uccauguggc 20

<210> 408

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 408

ucuaaaauugu gagacauucu 20

<210> 409  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 409  
 aaaauugugag acauucuugg 20  
 <210> 410  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 410  
 uaaaauagcu aaauuuagua 20  
 <210> 411  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 411  
 aaaauagcua aaauuaguua 20  
 <210> 412  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 412

aucuguacau uuugauauug 20

<210> 413

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 413

uuugauauug aggaaaaaca 20

<210> 414

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 414

aaaccuuau ccaguuugcu 20

<210> 415

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 415

uaauaaaccg uucauuucuc 20

<210> 416

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 416

accguucauu ucucaggaug 20

<210> 417

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 417

uaguugaauu cuaaagagca 20

<210> 418

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 418

uugcuucggg gccauccaca 20

<210> 419

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 419

guuccaucag gcuugcuucg 20

<210> 420

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 420

uguuccauca ggcuugcuuc

20

<210> 421

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 421

cuguuccauc aggcuugcuu

20

<210> 422

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 422

ugguucuauc cuguuccauc

20

<210> 423

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 423

ucuguugccc ucaacauggu 20

<210> 424

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 424

uuagucuguu gcccucaaca 20

<210> 425

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 425

ggaggugaug guaucaggaa 20

<210> 426

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 426

aaaugggagg ugaugguauc 20

<210> 427

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 427

gucuggcaaa ugggagguga 20

<210> 428

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 428

gguucugucu ggcaaauggg 20

<210> 429

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 429

agagguucug ucuggcaau 20

<210> 430

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 430

cagagguucu gucuggcaaa 20

<210> 431

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 431

uuguagccag agguucuguc 20

<210> 432

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 432

uucuggagcu uuguagccag 20

<210> 433

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 433

caggcagugg gcuuccauuc 20

<210> 434

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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



oligonucleotide"

<400> 434

gaugagcucu cucaggcagu 20

<210> 435

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 435

ggaugagcuc ucucaggcag 20

<210> 436

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 436

acuucuggau gagcucucuc 20

<210> 437

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 437

uuggugucuc cauuuacuuc 20

<210> 438

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 438

acuuuugaaa gagugccacu 20

<210> 439

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 439

uucuggcuu cccuauaca 20

<210> 440

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 440

auucuggcuu cccuauac 20

<210> 441

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 441

caggacucac acgacauuc 20

<210> 442

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 442

cuacuuucuu guguaaaguc

20

<210> 443

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 443

uccuccauuu ugcaaacacu

20

<210> 444

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 444

ugaaggagcc cagagagaga

20

<210> 445

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 445

guuucaaaau cuugaucuga 20

<210> 446

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 446

gucuuucucc auuagccuuu 20

<210> 447

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 447

uuucaccugg auuucuucu 20

<210> 448

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 448

uuugguugac ugcuuucacc 20

<210> 449

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 449

ucacucaaaau cggagacaau 20

<210> 450

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 450

uucuuucuaa ucacucaaaau 20

<210> 451

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 451

aucuuuaacu gcuuuuucuu 20

<210> 452

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 452

aaucuuuaac ugcauuuuuu 20

<210> 453

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 453

gcaguuauugu guugaaaaac 20

<210> 454

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 454

aucugaagcu cuggauuuuc 20

<210> 455

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 455

ucauucagaa ucugaagcuc 20

<210> 456

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 456

guaauacaau guucuuguca 20

<210> 457

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 457

gcagaaacug uagcaccauu 20

<210> 458

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 458

augugugugu uccacggaag 20

<210> 459

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 459

uucaccaugu guguguucca 20

<210> 460

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 460

auugagacag uguuuuuucc 20

<210> 461

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 461

accgcaaugg aaacacaauc 20

<210> 462

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 462

uguguuuuc ugcaccgcaa 20

<210> 463

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 463

aauggcauuu augugagaug 20



<210> 464

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 464

auuaguagcc ugacuguuaa

20

<210> 465

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 465

cgauggguga gugaucucac

20

<210> 466

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 466

ucugcccuga gguaugcgau

20

<210> 467

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 467

aucugcccug agguaugcga 20

<210> 468

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 468

ugcggaauug aucugcccug 20

<210> 469

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 469

cucagaguua gaggucugug 20

<210> 470

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 470

uggaggcagc ucagaguuag 20

<210> 471

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 471

accacugcag cuggcuuugg 20

<210> 472

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 472

cucaccacug cagcuggcuu 20

<210> 473

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 473

gccucacuca ccacugcagc 20

<210> 474

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 474

aucagcauca ucagcaucac 20

<210> 475

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 475

uagcauugca gcuaguuuac 20

<210> 476

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 476

uucugguuuc ugaaggaac 20

<210> 477

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 477

uaguuguucu gguuucugaa 20

<210> 478

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 478

uuuuguuguu guaguuguuc 20

<210> 479

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 479

uguuauuuuc ugcaggagau 20

<210> 480

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 480

auguuauuuu cugcaggaga 20

<210> 481

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 481

cccuggaugu uauuuucugc 20

<210> 482

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 482

acgcuagcuu ugugguucce 20

<210> 483

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 483

uucaccagac gcuagcuug 20

<210> 484

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 484

aggagcuugc aaauugcugc 20

<210> 485

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 485

uaccguucag agcugccacc 20

<210> 486

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 486

accacaccacau caccagaaa

20

<210> 487

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 487

accuguggaa gaggaggagg

20

<210> 488

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 488

aaccugugga agaggaggag

20

<210> 489

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 489

gaaccugugg aagaggagga 20

<210> 490

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 490

ggaaccugug gaagaggagg 20

<210> 491

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 491

ugaggaaccu guggaagagg 20

<210> 492

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 492

agcugaggaa ccuguggaag 20

<210> 493

<211> 20

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 493

gaaggaagcu gaggaaccug 20

<210> 494

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 494

uuuccuucug aaggaagcug 20

<210> 495

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 495

agagugcuuu uuuccuucuga 20

<210> 496

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 496

uacuuugguu gggguagugg 20

<210> 497  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 497  
 uguuacuuug guuggguag 20  
 <210> 498  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 498  
 guguuguguu acuuugguug 20  
 <210> 499  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 499  
 aguguugugu uacuuugguu 20  
 <210> 500  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 500

aaguguugug uuacuuuggu 20

<210> 501

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 501

uuaaaagugu uguguuacuu 20

<210> 502

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 502

cucugggaag guggugccuc 20

<210> 503

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 503

ggauuaggac ucugggaagg 20

<210> 504

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 504

gauggauuag gacucuggga 20

<210> 505

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 505

uguagaugga uuaggacucu 20

<210> 506

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 506

guguagaugg auuaggacuc 20

<210> 507

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 507

cauacaugug uagauggauu 20

<210> 508

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 508

gggcugcaua cauguguaga

20

<210> 509

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 509

uuucagaaag caucggagaa

20

<210> 510

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 510

cuuucagaaa gcaucggaga

20

<210> 511

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 511

ugaggccuuu cagaaagcau 20

<210> 512

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 512

cuguucacac aaauauucug 20

<210> 513

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 513

cuuguuuucu cagaacacaa 20

<210> 514

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 514

ugcuugaggu guucugacau 20

<210> 515

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 515

aaaauuggugg guuaugcuug 20

<210> 516

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 516

cacugcuacc aaaaauuggu 20

<210> 517

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 517

ccacugcuac caaaaauugg 20

<210> 518

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 518

uccacugc uacaaaaau 20

<210> 519  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 519  
 cuuuguuuucu caucaacugc 20  
 <210> 520  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 520  
 uucagauagu gcuguguugg 20  
 <210> 521  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 521  
 uuucagauag ugcuguguug 20  
 <210> 522  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 522

guuucagaua gugcuguguu 20

<210> 523

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 523

gguuucagau agugcugugu 20

<210> 524

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 524

gccuucaaau caauccaucc 20

<210> 525

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 525

uuccgcuugg ugaaaacgag 20

<210> 526

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 526

auuccgcuug gugaaaacga 20

<210> 527

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 527

gauuccgcuu ggugaaaacg 20

<210> 528

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 528

guuuuagaug ggauuccgcu 20

<210> 529

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 529

ugccucauua cguuuuagau 20

<210> 530

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 530

augccucauu acguuuuaga

20

<210> 531

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 531

gguugauacu gaagaauuga

20

<210> 532

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 532

gucauuugau uggagagauu

20

<210> 533

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 533

ggucauuuga uuggagagau 20

<210> 534

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 534

uuguuuggag gucauuugau 20

<210> 535

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 535

auuuccagug uauuguuugg 20

<210> 536

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 536

ggaauuucca gugauuuguu 20

<210> 537

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 537

ugggagcccc ccaggcaugu 20

<210> 538

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 538

gcuugccuug ggagccccc 20

<210> 539

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 539

ucugggugua agcuugccuu 20

<210> 540

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 540

uucugggugu aagcuugccu 20

<210> 541  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 541  
 cuccagcugu guuguuuucu 20  
 <210> 542  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 542  
 gcuccagcug uguuguuuuc 20  
 <210> 543  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 543  
 gcccuugauu cauuaacu 20  
 <210> 544  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 544

auguuggucc acuguaccuu 20

<210> 545

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 545

gauguugguc cacuguaccu 20

<210> 546

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 546

guuuuuggaa cuggagaugu 20

<210> 547

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 547

ggugugaggg uuuuuggaac 20

<210> 548

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 548

gcaccuggug ugaggguuuu 20

<210> 549

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 549

gagaagugca ccugguguga 20

<210> 550

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 550

ggagaagugc accuggugug 20

<210> 551

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 551

cuguuuugga gaagugcacc 20



<210> 552

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 552

uuuugguaaa uggucuguuu

20

<210> 553

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 553

gcacaugagc uuuugguaaa

20

<210> 554

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 554

agugacugca caugagcuuu

20

<210> 555

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 555

ggacauaagu uuuucaguuu 20

<210> 556

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 556

gggacauaag uuuuucaguu 20

<210> 557

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 557

caagugcugu uucaacacug 20

<210> 558

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 558

ucaagugcug uuucaacacu 20

<210> 559

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 559

uucaagugcu guuucacac 20

<210> 560

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 560

aaaaggugug aguuugaaaa 20

<210> 561

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 561

uaugaggcuu auguugcaaa 20

<210> 562

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 562

guuugugcug ccuguuuuug 20

<210> 563  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 563  
 gggagaugug aacucuggga 20  
 <210> 564  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 564  
 uugagggaga ugugaacucu 20  
 <210> 565  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 565  
 uuugaggag augugaacuc 20  
 <210> 566  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 566

gcugcuguug cugguuuuga 20

<210> 567

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 567

ugcugcuguu gcugguuuug 20

<210> 568

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 568

guaauuuuug cugcuguugc 20

<210> 569

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 569

uuugggggug aggaaaaguc 20

<210> 570

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 570

ucauuguugc uuugggggug 20

<210> 571

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 571

gcugaucuu guugcuuugg 20

<210> 572

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 572

ugcugaucu uguugcuuug 20

<210> 573

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 573

uugcugauca uuguugcuuu 20

<210> 574

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 574

uuugcugauc auuguugcuu

20

<210> 575

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 575

aacauucuuc cacuuuaguc

20

<210> 576

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 576

guacuuccuc cagucccauu

20

<210> 577

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 577

uuucaugguc ugacuaaag 20

<210> 578

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 578

auuucauggu cugacuauaa 20

<210> 579

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 579

gauuucaugg ucugacuaua 20

<210> 580

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 580

uuugcaugca cuugauuuca 20

<210> 581

<211> 20

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 581

guucuuuuuu cucugaaacu 20

<210> 582

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 582

uuguuuuccug caaaaaguuc 20

<210> 583

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 583

uugcauguga ugcaaguuuu 20

<210> 584

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 584

auugcaugug augcaaguuu 20

<210> 585  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 585  
 ugcuuuggga ucacauuauu 20  
 <210> 586  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 586  
 ugugaagaag aucuugcuu 20  
 <210> 587  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 587  
 cugugaagaa gaucugcuu 20  
 <210> 588  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 588

cuuguugacc agacauaucu 20

<210> 589

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 589

gcacaggaaa aacauuugca 20

<210> 590

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 590

cuuccucccu ggucaggcac 20

<210> 591

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 591

gugugacuuc cuccugguc 20

<210> 592

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 592

ucugagugug acuuccucucc 20

<210> 593

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 593

uugagugucc uucuggggag 20

<210> 594

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 594

uuugaguguc cuucugggga 20

<210> 595

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 595

uuuugagugu ccuucugggg 20

<210> 596

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 596

ugcuuuugag uguccuucug

20

<210> 597

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 597

augcuuuuga guguccuucu

20

<210> 598

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 598

caugcuuuug aguguccuuc

20

<210> 599

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 599

cuauggcaag acucaguuug 20

<210> 600

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 600

acuauggcaa gacucaguuu 20

<210> 601

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 601

gacuauggca agacucaguu 20

<210> 602

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 602

uuggccugug caucugacua 20

<210> 603

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 603

cauccagguu ccaccuuaau 20

<210> 604

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 604

caggcaugug gcuugcaucc 20

<210> 605

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 605

gcugugugca uacaggcaug 20

<210> 606

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 606

ugguggugcu gugugcauac 20

<210> 607  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 607  
 uuccauguuu uguuuucugg 20  
 <210> 608  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 608  
 uuuuuuccaug uuuuguuuuc 20  
 <210> 609  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 609  
 acauuauacac agcuugcagg 20  
 <210> 610  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 610

ugcacauuau cacagcuugc 20

<210> 611

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 611

cugcuucaga ugcugcucca 20

<210> 612

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 612

cuuaugguca aaauacgacu 20

<210> 613

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 613

auuugagagu aagagccuua 20

<210> 614

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 614

ugucuaguca aaacugugac 20

<210> 615

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 615

gcuaucaagu ucugcagcag 20

<210> 616

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 616

gcugcucuaa agcuggggug 20

<210> 617

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 617

uguuugcugc ucuaaagcug 20

<210> 618

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 618

uuguuugcug cucuaaagcu

20

<210> 619

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 619

guuguuugcu gcucuaaagc

20

<210> 620

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 620

gaagcagcug uucuuuuggu

20

<210> 621

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 621

aacagaagca gcuguucuuu 20

<210> 622

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 622

ggaguaucua guaauuugga 20

<210> 623

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 623

uauaggagua ucuaguaauu 20

<210> 624

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 624

guaaccaaua aauuuuuuau 20

<210> 625

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 625

aaaucauuu gagucuugac 20

<210> 626

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 626

uaccuacaca ucugcaagau 20

<210> 627

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 627

uuaccuacac aucugcaaga 20

<210> 628

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 628

caugugucuc aguacauuuc 20

<210> 629  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 629  
 gaagauaaa uugcuaauuc 20  
 <210> 630  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 630  
 acucaagau uaaaaaaga 20  
 <210> 631  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 631  
 cuuucacaag acacaagcau 20  
 <210> 632  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 632

gcacgauuau uuaauucuuu 20

<210> 633

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 633

uuuuacagga ucugaagaga 20

<210> 634

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 634

auuuuacagg aucugaagag 20

<210> 635

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 635

cagauacauu caaauuuuac 20

<210> 636

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 636

uaauauacaa agagcuaaau 20

<210> 637

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 637

ugcugccuag cugucucucc 20

<210> 638

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 638

uucguacauu agacugccua 20

<210> 639

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 639

aauggagaaa aggaaacuuu 20



<210> 640

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 640

caaauguaua aauggagaaa

20

<210> 641

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 641

caacauucca aauguauaaa

20

<210> 642

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 642

agaugaaauu uuagagaaaa

20

<210> 643

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 643

aagaugaaa uuuagagaaa 20

<210> 644

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 644

agggaaaaca uggcacgggu 20

<210> 645

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 645

caagaggga aacauggcac 20

<210> 646

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 646

gcaagaggga aaacauggca 20

<210> 647

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 647

ucauugcaag agggaaaaca 20

<210> 648

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 648

ugggguaucu cauugcaaga 20

<210> 649

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 649

guggguauca ucauugcaag 20

<210> 650

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 650

ccauccuucu acacagugug 20

<210> 651  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 651  
 uccaucuu uacacagugu 20  
 <210> 652  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 652  
 cuccaucuu cuacacagug 20  
 <210> 653  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 653  
 cacacgaaa gagggacagu 20  
 <210> 654  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 654

uuuaauacca cacgcaaaga 20

<210> 655

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 655

cuuaauaacc acacgcaaag 20

<210> 656

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 656

ugugguguuu uagcccagug 20

<210> 657

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 657

aaauuuauacu augagaugug 20

<210> 658

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 658

aaaaguggga agauaggggu 20

<210> 659

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 659

gaaaaguggg aagauagggg 20

<210> 660

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 660

auggaaaagu gggaagauag 20

<210> 661

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 661

gauggaaaag uggaagaua 20

<210> 662

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 662

agauggaaaa gugggaagau

20

<210> 663

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 663

accaacaaag auggaaaagu

20

<210> 664

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 664

aaccaacaaa gauggaaaag

20

<210> 665

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 665

cuguugcaaa ccaacaaaga 20

<210> 666

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 666

gagagucagg caaaaagaag 20

<210> 667

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 667

ggagagucag gcaaaaagaa 20

<210> 668

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 668

uggagaguca ggcaaaaaga 20

<210> 669

<211> 20

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 669

agagaaaauc cuggagaguc 20

<210> 670

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 670

uuuauauga gagaaaaucc 20

<210> 671

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 671

uauugcuugg uuauuguca 20

<210> 672

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 672

cccaccccca gaauauugcu 20

<210> 673  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 673  
 cuggaagccu accuauuacu 20  
 <210> 674  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 674  
 aaaaaacauu uaaagcuaac 20  
 <210> 675  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 675  
 uacaauccaa uuuuuugagc 20  
 <210> 676  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 676

cuaaacaag aaucaguga 20

<210> 677

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 677

acuaaaca gaaucagug 20

<210> 678

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 678

auauuuaca uuucagauu 20

<210> 679

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 679

aaauuuuac auucagaua 20

<210> 680

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 680

uauauguaca ugcugguugu 20

<210> 681

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 681

aaauaaguau auguacaugc 20

<210> 682

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 682

cuuuaaaug aguagauuga 20

<210> 683

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 683

aaccccaac uacacauuaa 20

<210> 684

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 684

uaacccccaa cuacacauua

20

<210> 685

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 685

cucaauuuaa cuaaauuaa

20

<210> 686

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 686

gcuccuagau ggguauaaaa

20

<210> 687

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 687

auuaggaccu gcuccuagau 20

<210> 688

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 688

cauuaggacc ugcuccuaga 20

<210> 689

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 689

ucucuaauag cugccacaau 20

<210> 690

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 690

aaaauucuga cauauacaaa 20

<210> 691

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 691

acugcuuugu gugugaaggc 20

<210> 692

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 692

guuuacugcu uuguguguga 20

<210> 693

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 693

aauagcacag uguguagugu 20

<210> 694

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 694

ugucaaaauau ugugacucuc 20

<210> 695  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 695  
 ucuggcaucc aucgcaaagu 20  
 <210> 696  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 696  
 uucuggcauc caucgcaaag 20  
 <210> 697  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 697  
 cuguucaugc cuggguuuuc 20  
 <210> 698  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 698

gccgauuccu guucaugccu 20

<210> 699

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 699

ggccgauucc uguucaugcc 20

<210> 700

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 700

cuuguggcug gcagccuggc 20

<210> 701

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 701

guaccuugug gcuggcagcc 20

<210> 702

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 702

cugugccagu accuuguggc 20

<210> 703

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 703

gagccugugc caguaccuug 20

<210> 704

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 704

gccagagugg gaccucugu 20

<210> 705

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 705

ucagguggga aagccagagu 20

<210> 706

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 706

aucagguggg aaagccagag

20

<210> 707

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 707

uugacacuu auuauaggu

20

<210> 708

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 708

uuugacacuu uauuauaggu

20

<210> 709

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 709

ugcuuugaca cuuuuuuauac 20

<210> 710

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 710

acuaggugaa uuuaauucag 20

<210> 711

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 711

aaguacucau uugcaacacu 20

<210> 712

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 712

ucacacuugc ucucuuuuua 20

<210> 713

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 713

auagcgaaaa aaaaaaaaaa 20

<210> 714

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 714

ucuucuacau gcaggaguaa 20

<210> 715

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 715

cauaagaguc uucuacaugc 20

<210> 716

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 716

gcuguauaaa uuuaaugaa 20

<210> 717  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 717  
 cugccuaccu cuuaaugaaa 20  
 <210> 718  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 718  
 agaaaugaau aauuuggaaa 20  
 <210> 719  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 719  
 uaaaauagaa augaauaaau 20  
 <210> 720  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 720

ggaaaauucac uauuucugcc 20

<210> 721

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 721

guuguuuuuu uuggcacuaa 20

<210> 722

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 722

uguuguuuuu uuuggcacuu 20

<210> 723

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 723

uguuuuuuug uguuuuuuuu 20

<210> 724

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 724

auccagccac auggaaaaua 20

<210> 725

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 725

auaguuuagua uccagccaca 20

<210> 726

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 726

cacaauuuag aaaaggaggc 20

<210> 727

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 727

gucucacaau uuagaaaagg 20



<210> 728

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 728

aaugucucac aaauuagaaa

20

<210> 729

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 729

uuuagcuauu uaaaaacuug

20

<210> 730

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 730

auuuagcuau uuuaaaacuu

20

<210> 731

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

|             |                                                                          |    |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------|----|
|             | oligonucleotide"                                                         |    |
| <400>       | 731                                                                      |    |
| aauuuuagcua | uuuuuuuuacu                                                              | 20 |
| <210>       | 732                                                                      |    |
| <211>       | 20                                                                       |    |
| <212>       | RNA                                                                      |    |
| <213>       | Artificial Sequence                                                      |    |
| <220><221>  | source                                                                   |    |
| <223>       | /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic<br>oligonucleotide" |    |
| <400>       | 732                                                                      |    |
| uuucacaaaag | cacaaaaauuc                                                              | 20 |
| <210>       | 733                                                                      |    |
| <211>       | 20                                                                       |    |
| <212>       | RNA                                                                      |    |
| <213>       | Artificial Sequence                                                      |    |
| <220><221>  | source                                                                   |    |
| <223>       | /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic<br>oligonucleotide" |    |
| <400>       | 733                                                                      |    |
| aaauuacaugu | gggugaaaaau                                                              | 20 |
| <210>       | 734                                                                      |    |
| <211>       | 20                                                                       |    |
| <212>       | RNA                                                                      |    |
| <213>       | Artificial Sequence                                                      |    |
| <220><221>  | source                                                                   |    |
| <223>       | /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic<br>oligonucleotide" |    |
| <400>       | 734                                                                      |    |
| aaauuacaug  | ugggugaaaaa                                                              | 20 |
| <210>       | 735                                                                      |    |
| <211>       | 20                                                                       |    |
| <212>       | RNA                                                                      |    |

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 735

cuauuuugua aaauacaugu 20

<210> 736

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 736

acuauuuugu aaauacaug 20

<210> 737

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 737

acgccaagca aacuggauaa 20

<210> 738

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 738

caggucuacg ccaagcaaac 20

<210> 739  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 739  
 cgguuuauua uuuuuuaaac 20  
 <210> 740  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 740  
 accacauccu gagaaaugaa 20  
 <210> 741  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 741  
 cuguggguuu cuuuuagguu 20  
 <210> 742  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 742

uucuuuaagg uuuggacaga 20

<210> 743

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 743

ucuuuaaggu uuggacagaa 20

<210> 744

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 744

gacagaaggg uaaagcuauu 20

<210> 745

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 745

auugaaagag ucaucuauac 20

<210> 746

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 746

gucaucuaua cugguaaaga 20

<210> 747

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 747

uaaagaaggc aaaaguucuc 20

<210> 748

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 748

aaagaaggca aaaguucua 20

<210> 749

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 749

agggaugucc uauugcuaag 20

<210> 750

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 750

gggauguccu auugcuaagu

20

<210> 751

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 751

acacuuaccc acuuagcaau

20

<210> 752

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 752

ggaauagguga uccacgcagg

20

<210> 753

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 753

ugaagagaag cuacuguguu 20

<210> 754

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 754

agaagcuacu guguuuggug 20

<210> 755

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 755

gaagcuacug uguuuggugc 20

<210> 756

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 756

uguuuggugc gggagcgagc 20

<210> 757

<211> 20

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 757

gcgagcuggc cacaccugug 20

<210> 758

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 758

agugauugug auucucaucc 20

<210> 759

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 759

uugugauucu cauccuggug 20

<210> 760

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 760

ugugauucuc auccuggugu 20

<210> 761  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 761  
 auucucaucc ugguguggga 20  
 <210> 762  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 762  
 ggaaggaauc ccgcugucuc 20  
 <210> 763  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   oligonucleotide"  
 <400> 763  
 ucuggcugac aaacucuacu 20  
 <210> 764  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 764

cggagcuuac cgagacgcug 20

<210> 765

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 765

accgagacgc ugaggaaaaua 20

<210> 766

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 766

acggcacgcu caccaaucgc 20

<210> 767

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 767

augaagagua agugaagccc 20

<210> 768

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 768

ugaagaguaa gugaagccca 20

<210> 769

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 769

gcuucugcga accaccugcg 20

<210> 770

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 770

ucacugcagc cucacaggug 20

<210> 771

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 771

cacaucacu gcagccucac 20

<210> 772

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 772

gcgggauucc uuccacacc

20

<210> 773

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 773

guuugucagc cagagacagc

20

<210> 774

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 774

aguuugucag ccagagacag

20

<210> 775

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 775

gccguauuuc cucagcgucu 20

<210> 776

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 776

auucaaggca caccggcgau 20

<210> 777

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 777

acucucauu caaggcacac 20

<210> 778

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 778

cuucacuuac ucuucauuca 20

<210> 779

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 779

caggagaacu ugcgccuguc 20

<210> 780

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 780

aggagaacuu gcgccuguca 20

<210> 781

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 781

ggagaacuug cgccugucag 20

<210> 782

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 782

aacuugcgcc ugucaggggc 20

<210> 783  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 783  
 gggcuggauc cagaaaccug 20  
 <210> 784  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 784  
 uguggugccu ccuucucuuu 20  
 <210> 785  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 785  
 ccuucucuuu ugguuguuca 20  
 <210> 786  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 786

ucauggagca uguacuacaa 20

<210> 787

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 787

uugccagaag caagauccea 20

<210> 788

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 788

ccaaggaagu uuaagcugcu 20

<210> 789

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 789

caaggaaguu uaagcugcuu 20

<210> 790

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 790

aaggaaguuu aagcugcuug 20

<210> 791

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 791

gcuuggggau gacccaaaag 20

<210> 792

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 792

uucuggaucc agccccugac 20

<210> 793

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 793

aaggaggcac cacagguuuc 20

<210> 794

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 794

aaaagagaag gaggcaccac

20

<210> 795

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 795

ugaacaacca aaagagaagg

20

<210> 796

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 796

ccaugaacaa ccaaaagaga

20

<210> 797

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 797

cuuccuuggg aucuugcuuc 20

<210> 798

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 798

caagcagcuu aaacuuccuu 20

<210> 799

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 799

ccaagcagcu uaaacuuccu 20

<210> 800

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 800

gaaguaaaca aaccucuuuu 20

<210> 801

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 801

ggaaguaaac aaaccucuuu 20

<210> 802

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 802

cuuuauacag gaagagaaac 20

<210> 803

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 803

gcaaaaccug uccacucuua 20

<210> 804

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 804

accugaugca uauaauaauac 20

<210> 805

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 805

uuggugccau aagaguggac 20

<210> 806

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 806

auauguuggu gccauaagag 20

<210> 807

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 807

ggugcaaguu ucuuauaugu 20

<210> 808

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 808

accugauuau uauaugcauc 20

<210> 809

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 809

cagagcacca gagugccguc 20

<210> 810

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 810

agagcaccag agugccgucu 20

<210> 811

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 811

agagugccgu cugggucuga 20

<210> 812

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 812

ugccgucugg gucugaagga 20

<210> 813

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 813

aaggaaggcc guccauucuc 20

<210> 814

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 814

aggaaggccg uccauucua 20

<210> 815

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 815

ggaaggccgu ccuucucag 20



<210> 816

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 816

cucagggguc acugcauguu

20

<210> 817

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 817

gacuugcaca acaugcagaa

20

<210> 818

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 818

caugcagaau ggcagcacau

20

<210> 819

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 819

auggcagcac auugguaagu 20

<210> 820

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 820

uggcagcaca uugguaaguu 20

<210> 821

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 821

cacauuggua aguugggcug 20

<210> 822

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 822

uucagaccca gacggcacuc 20

<210> 823

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 823

ggccuuccuu cagaccaga 20

<210> 824

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 824

cagugacccc ugagaaugga 20

<210> 825

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 825

caugcaguga cccugagaa 20

<210> 826

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 826

cauguugugc aagucucugu 20

<210> 827

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 827

gcauguugug caagucucug 20

<210> 828

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 828

agagaagaca aucgagaau 20

<210> 829

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 829

gaagacaauc gagaauuugg 20

<210> 830

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 830

agaauuugga ggaaaaccug 20

<210> 831

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 831

uuuauacaaa gucucugacg 20

<210> 832

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 832

gucucugacg uggaugaguu 20

<210> 833

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 833

ucucugacgu ggaugaguuu 20

<210> 834

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 834

cguggaugag uuugggagug 20

<210> 835

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 835

guuugggagu guggaagcuc 20

<210> 836

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 836

ugggagugug gaagcucagg 20

<210> 837

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 837

aagcucagga ggagaaaaaa 20

<210> 838

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 838

caggaggaga aaaaacggag

20

<210> 839

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 839

aaaacggagu ggugccauuc

20

<210> 840

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 840

uucagguacu gaguucuuuu

20

<210> 841

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 841

guucuuuucg gcgaaaaguc 20

<210> 842

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 842

cagucaagac uugccgacaa 20

<210> 843

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 843

agcugaaaag cuuuccuccc 20

<210> 844

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 844

cagcucaaaau aaaaaugaaa 20

<210> 845

<211> 20

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 845

acaaacugaa aacgcaagcc 20

<210> 846

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 846

cgcaagccag gcuaaacagu 20

<210> 847

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 847

agccaggcua aacaguuggc 20

<210> 848

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 848

gugagagugc auaccuggua 20

<210> 849  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 849  
 agugagagug cauaccuggu 20  
 <210> 850  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 850  
 cucuagugag agugcauacc 20  
 <210> 851  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 851  
 acgugaagcu gcucauccuc 20  
 <210> 852  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 852

acgucagaga cuuuguauaa 20

<210> 853

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 853

aaaagaacuc aguaccugaa 20

<210> 854

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 854

cuuugucggc aagucuugac 20

<210> 855

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 855

uggcuucuag uuuccuuugu 20

<210> 856

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 856

cuuuucagcu gcagcuuucu 20

<210> 857

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 857

auuugagcug uucccaggg 20

<210> 858

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 858

uuuauuugag cuguucucca 20

<210> 859

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 859

uuuuauuuga gcuguuccc 20

<210> 860

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 860

aguuuguuuu guacgugaug

20

<210> 861

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 861

caguuuguuu uguacgugau

20

<210> 862

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 862

ucaguuuguu uguacguga

20

<210> 863

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 863

uaccugccaa cuguuuagcc 20

<210> 864

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 864

gucaacucuu auucugcuuc 20

<210> 865

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 865

ccaccaaucc auacaugaga 20

<210> 866

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 866

ucacacacuu cagauaucua 20

<210> 867

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 867

uccaccucau cucaagcugc 20

<210> 868

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 868

aaucccauga acccuuaccc 20

<210> 869

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 869

aucccaugaa ccuuacccu 20

<210> 870

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 870

uaucccau aucaugcaa 20

<210> 871

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 871

augcaaugga aaccuauacg 20

<210> 872

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 872

ggacaacugc ucccuauc 20

<210> 873

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 873

gacaacugcu ccccauacu 20

<210> 874

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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



oligonucleotide"

<400> 874

uucuccccag ucucagccga 20

<210> 875

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 875

cucagccgau ggaucuguau 20

<210> 876

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 876

uccauacacu uuaccagcca 20

<210> 877

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 877

acacuuuacc agccaagguu 20

<210> 878

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 878

aguuuuacau cuaaauacuu 20

<210> 879

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 879

acaucuaaaau acuuagguua 20

<210> 880

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 880

uuauuggaaac caaaauaugc 20

<210> 881

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 881

uauggaaacc aaaaauaugca 20

<210> 882

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 882

aacaaaaua ugcagggaga

20

<210> 883

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 883

agacaaaug uacaucaugu

20

<210> 884

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 884

gacaaaugu acaucaagua

20

<210> 885

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 885

uccuuauccc acucaugaga 20

<210> 886

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 886

uaucccacuc augagaugga 20

<210> 887

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 887

ugagauggau ggccacuuca 20

<210> 888

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 888

gagauggaug gccacuucau 20

<210> 889

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 889

caaucugagc aauccaaaca 20

<210> 890

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 890

ccaaacaugg acuauaaaaa 20

<210> 891

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 891

ccaauacuac agugcagcuc 20

<210> 892

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 892

cauaacuaca gugcagcucc 20

<210> 893  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 893  
 ugcccugcau cuccaaaaca 20  
 <210> 894  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 894  
 augcuuuccc acacagcuaa 20  
 <210> 895  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 895  
 ugcuuuccca cacagcuau 20  
 <210> 896  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 896

gauagaacug cuugugucca 20

<210> 897

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 897

agaacugcuu guguccaagg 20

<210> 898

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 898

cacaaauuaa gugaugcuaa 20

<210> 899

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 899

auuaagugau gcuaaugguc 20

<210> 900

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 900

uggucaggaa aagcagccau 20

<210> 901

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 901

gcagccauug gcacuagucc 20

<210> 902

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 902

cagccauugg cacuagucca 20

<210> 903

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 903

auuggcacua guccagggug 20



<210> 904

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 904

cuaguccagg gugugcuuc

20

<210> 905

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 905

ggguguggcu ucuggugcag

20

<210> 906

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 906

uggugcagag gacaacgaug

20

<210> 907

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

oligonucleotide"

<400> 907

cagaggacaa cgaugagguc 20

<210> 908

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 908

agacagcgag cagagcuuuc 20

<210> 909

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 909

agcuuucugg auccugacau 20

<210> 910

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 910

gcuuucugga uccugacauu 20

<210> 911

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 911

cuuucuggau ccugacauug 20

<210> 912

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 912

uuucuggauc cugacauugg 20

<210> 913

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 913

ggauccugac auugggggag 20

<210> 914

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 914

ugacauuggg ggaguggccg 20

<210> 915  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 915  
 guggccgugg cuccaacuca 20  
 <210> 916  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 916  
 uggccguggc uccaacucau 20  
 <210> 917  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 917  
 ccccuuuaaa gaaucccaau 20  
 <210> 918  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 918

ccaauaggaa ucaccccacc 20

<210> 919

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 919

agcaugaaug agccaaaaca 20

<210> 920

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 920

gaaugagcca aaacauggcu 20

<210> 921

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 921

caaaacaugg cuuggcucuu 20

<210> 922

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 922

aaaacauggc uuggcucuuu 20

<210> 923

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 923

ggcucuuugg gaagccaaaa 20

<210> 924

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 924

ugaaaaagcc cgugagaaag 20

<210> 925

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 925

gaggaagagu gugaaaagua 20

<210> 926

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 926

uaugugccuc agaaauccca

20

<210> 927

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 927

cccauggcaa aaaagugaaa

20

<210> 928

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 928

ccauggcaaa aaagugaaac

20

<210> 929

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 929

ucaucaaguc ucuugccgaa 20

<210> 930

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 930

caucuccaua ugccuucacu 20

<210> 931

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 931

aucuccauau gccuucacuc 20

<210> 932

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 932

uaugccuucacucgggucac 20

<210> 933

<211> 20

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 933

augccuucac ucgggucaca 20

<210> 934

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 934

augauaucac cccuuuugu 20

<210> 935

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 935

guaguauagu ucucagacg 20

<210> 936

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 936

uaguauaguu cucaugacgu 20

<210> 937  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 937  
 aguucucaug acgugggcag 20  
 <210> 938  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 938  
 guucucauga cgugggcagu 20  
 <210> 939  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 939  
 uucucaugac gugggcagug 20  
 <210> 940  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 940

augacguggg caguggggaa 20

<210> 941

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 941

cacaguuuc augacaaug 20

<210> 942

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 942

aguauucaug acaaugugg 20

<210> 943

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 943

guauucauga caaauuggu 20

<210> 944

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 944

cagcucacca gcaacaaaag 20

<210> 945

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 945

ccaauagcacu uaaauuuucac 20

<210> 946

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 946

aaauuuucacu ggcucccaag 20

<210> 947

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 947

ggcucccaag uggucacaga 20

<210> 948

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 948

aguggucaca gauggcaucu

20

<210> 949

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 949

aagcauucua ugcaaaaaga

20

<210> 950

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 950

cauucuaugc aaaaagaagg

20

<210> 951

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 951

auucuaugca aaaagaaggu 20

<210> 952

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 952

uucuaugcaa aaagaaggug 20

<210> 953

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 953

caauuuacau uuuuaaacac 20

<210> 954

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 954

uuaaacacug guucuauuau 20

<210> 955

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 955

auaucaaguu ugcauaguca 20

<210> 956

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 956

uacuguagua uuacagugac 20

<210> 957

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 957

aggaaucuaa aaauaccauc 20

<210> 958

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 958

uauaugaugu acugaaauc 20

<210> 959  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 959  
 guacugaaau acuggaaaua 20  
 <210> 960  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 960  
 uuauuuauca aaauagcuac 20  
 <210> 961  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 961  
 cuacaggaaa caugaauagc 20  
 <210> 962  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 962

aggaaaacac ugaauuuguu 20

<210> 963

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 963

uguuuggaug uucuaagaaa 20

<210> 964

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 964

aagaaauggu gcuaagaaaa 20

<210> 965

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 965

cuccagugcc cuugaauau 20

<210> 966

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 966

uccagugccc uugaauaaua 20

<210> 967

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 967

ccagugcccu ugaauaaauag 20

<210> 968

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 968

caagcuuagu uuuuaaaauag 20

<210> 969

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 969

uuaaaaaugug gacauuuuaa 20

<210> 970

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 970

guggacauuu uaaaggccuc

20

<210> 971

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 971

ucauccagug aaguccuugu

20

<210> 972

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 972

ugacaacuug aacaugcua

20

<210> 973

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 973

augcaaaguu gauuuuuuuua 20

<210> 974

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 974

acagccaguu aaauccacca 20

<210> 975

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 975

cagccaguua aauccaccau 20

<210> 976

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 976

agccaguuaa auccaccaug 20

<210> 977

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 977

aaauccacca uggggcuuac 20

<210> 978

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 978

cauggggcuu acuggauuca 20

<210> 979

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 979

auggggcuua cuggauuca 20

<210> 980

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 980

aguccacaaa acauguuuuc 20

<210> 981  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 981  
 aagaauuuuc uauuaacugc 20  
 <210> 982  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 982  
 cugaagccua ugcuaauuuua 20  
 <210> 983  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 983  
 uaugcuauuu uauggaucan 20  
 <210> 984  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 984

aggcucuca gagaacugaa 20

<210> 985

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 985

uaaguguccu cuuaacaag 20

<210> 986

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 986

ccugcauaag augaauaac 20

<210> 987

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 987

cugcauaaga ugaauaaca 20

<210> 988

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 988

aguuaaaaag aaacaaaaac 20

<210> 989

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 989

aagaaacaaa aacaggcagc 20

<210> 990

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 990

aacaggcagc ugguuugcug 20

<210> 991

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 991

aggcagcugg uuugcugugg 20



<210> 992

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 992

aagcagaauu cacaucauga

20

<210> 993

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 993

cauauaccuc aacacuaguu

20

<210> 994

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 994

cucaacacua guuuggcaau

20

<210> 995

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 995

ccuuuuuguu cuaaaaauuc 20

<210> 996

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 996

cuuuuuuguuc uaaaaauca 20

<210> 997

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 997

uguuuuagua aaauuguugu 20

<210> 998

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 998

uaauaaaauau auucuuuguc 20

<210> 999

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 999

aauaaaaua uucuuugua 20

<210> 1000

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1000

aacuaauuu guaaucugu 20

<210> 1001

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1001

aaaagcauu uaaaaguug 20

<210> 1002

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1002

aucuuuugac uguucaagc 20

<210> 1003  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1003  
 agaaugcacu gaguugauaa 20  
 <210> 1004  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1004  
 gaaugcacug aguugauaaa 20  
 <210> 1005  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1005  
 ugauaaaggg aaaaauugua 20  
 <210> 1006  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1006

aaagggaaaa auuguaaggc 20

<210> 1007

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1007

aaaaauгуaa ggcaggaguu 20

<210> 1008

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1008

uaaggcagga guuuggcaag 20

<210> 1009

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1009

ggaguuggc aaguggcugu 20

<210> 1010

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1010

uuugauccug uaaucacuga 20

<210> 1011

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1011

cugaagguac auacuccaug 20

<210> 1012

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1012

cauguggacu ucccuuaaac 20

<210> 1013

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1013

uuaaacaggc aaacaccuac 20

<210> 1014

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1014

caggcaaaca ccuacaggua

20

<210> 1015

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1015

cagauuguac aaauacauuu

20

<210> 1016

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1016

uaaaauaaaau ucuaaauacag

20

<210> 1017

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1017

aauaaaauucu uaaucagagg 20

<210> 1018

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1018

ucuuaaucag aggaggccuu 20

<210> 1019

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1019

cuuaaucaga ggaggccuuu 20

<210> 1020

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1020

aggaggccuu ugguuuuuau 20

<210> 1021

<211> 20

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1021

uuggucaaau cuuuguaagc 20

<210> 1022

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1022

uaaaaaauuu cuugaauuug 20

<210> 1023

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1023

uuugauuacu acaugugcau 20

<210> 1024

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1024

acugucauuu guuaaacugc 20

<210> 1025

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1025

aacugcuggc caacaagaac 20

<210> 1026

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1026

caagaacagg aaguauaguu 20

<210> 1027

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1027

aagaacagga aguauaguuu 20

<210> 1028

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1028

agaacaggaa guauaguuug 20

<210> 1029

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1029

gaacaggaag uauaguuugg 20

<210> 1030

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1030

aacaggaagu auaguuuggg 20

<210> 1031

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1031

ggaaguauag uuugggggu 20

<210> 1032

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1032

gaaguauagu uggggggguu 20

<210> 1033

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1033

aaguauagu uggggggguug 20

<210> 1034

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1034

gguuggggag aguuuacaua 20

<210> 1035

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1035

aaggaagaga agaaaugag 20

<210> 1036

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1036

ccugccucag uuagaaugaa

20

<210> 1037

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1037

gaucuacaau uugcuaauau

20

<210> 1038

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1038

uuugcuaaau uaggaauauc

20

<210> 1039

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1039

uacuugaaaa ugcuucugag 20

<210> 1040

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1040

caguucacuu cugaagcuag 20

<210> 1041

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1041

agcuaguggu uaacuugugu 20

<210> 1042

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1042

uuucauuuuc augagauguu 20

<210> 1043

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1043

uguuugguuu auaagaucug 20

<210> 1044

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1044

ugguuuauaa gaucugagga 20

<210> 1045

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1045

uauuguaaug uuaugaaugc 20

<210> 1046

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1046

ucgcaaaagu ucuguggaca 20

<210> 1047

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1047

gucgcaaaag uucuguggac 20

<210> 1048

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1048

acaaagucgc aaaaguucug 20

<210> 1049

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1049

aguugacaga cucugucuga 20

<210> 1050

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 1050

gaguugacag acucugucug 20

<210> 1051

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1051

ccgucucaug uauggauugg 20

<210> 1052

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1052

gggccgucuc auguauggau 20

<210> 1053

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1053

ggauugggcc gucucaugua 20

<210> 1054

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1054

ggauaaggac uaacuggauu 20

<210> 1055

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1055

uggauaagga cuaacuggau 20

<210> 1056

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1056

gaguuuggau aaggacuaac 20

<210> 1057

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1057

gugugugaag aguuuggaua 20

<210> 1058

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1058

ucugaagugu gugaagaguu

20

<210> 1059

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1059

ggaauagaag uucauagggc

20

<210> 1060

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1060

agguggaaua gaagucaua

20

<210> 1061

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1061

gagguggaau agaagucau 20

<210> 1062

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1062

accugcagcu ugagaugagg 20

<210> 1063

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1063

ugaaccugca gcuugagaug 20

<210> 1064

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1064

agcccagggg aagguucau 20

<210> 1065

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1065

aagcccaggg uaaggguuca 20

<210> 1066

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1066

gauucaaaag cccaggguaa 20

<210> 1067

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1067

ugauucaaaa gccagggua 20

<210> 1068

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1068

uaauucugauu caaaagccca 20

<210> 1069  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1069  
 guauucugau ucaaaagccc 20  
 <210> 1070  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1070  
 gcauugauau gauggauau 20  
 <210> 1071  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1071  
 ugcauugaua ugauggauau 20  
 <210> 1072  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1072

uuuccauugc auugauauga 20

<210> 1073

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1073

gggagcaguu guccacugau 20

<210> 1074

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1074

agaauaggaa cccagauaug 20

<210> 1075

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1075

gagaauagga acccagauau 20

<210> 1076

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1076

ggagaaauagg aaccagaua 20

<210> 1077

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1077

cggcugagac ugaggagaau 20

<210> 1078

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1078

agauccaucg gcugagacug 20

<210> 1079

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1079

cagauccauc ggcugagacu 20



<210> 1080

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1080

acagauccau cggcugagac

20

<210> 1081

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1081

ggauaccuau acagauccau

20

<210> 1082

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1082

uuagacagag ggucuuggcu

20

<210> 1083

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1083

ugagcuuaga cagaggguu 20

<210> 1084

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1084

guagacugag cuuagacaga 20

<210> 1085

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1085

gguagacuga gcuuagacag 20

<210> 1086

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1086

ugguaaagug uauggauggg 20

<210> 1087

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1087

ggcugguaaa guguauggau 20

<210> 1088

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1088

uggcugguaa aguguaugga 20

<210> 1089

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1089

accuuggcug guaaagugua 20

<210> 1090

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1090

ggcuauuucc aaaccuuggc 20

<210> 1091  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1091  
 cucuggcua uuccaaaccu 20  
 <210> 1092  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1092  
 aguauuuaga uguaaaacuc 20  
 <210> 1093  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1093  
 aaccaucucc cugcauuuu 20  
 <210> 1094  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1094

augauguaca uuuggucuaa 20

<210> 1095

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1095

uucccuacau gauguacauu 20

<210> 1096

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1096

aucucaugag uggaauaagg 20

<210> 1097

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1097

uccaucuau gagugggaua 20

<210> 1098

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1098

uggccaacca ucucaugagu 20

<210> 1099

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1099

guggccaacc aucucaugag 20

<210> 1100

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1100

uagagguggc ucccaugaag 20

<210> 1101

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1101

auuggguggu aaucuaagagg 20

<210> 1102

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1102

cagauugggu gguaaucuag

20

<210> 1103

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1103

uuuggauugc ucagauuggg

20

<210> 1104

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1104

auguuuggau ugcucagauu

20

<210> 1105

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1105

cauguuugga uugcucagau 20

<210> 1106

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1106

ccaauuuuuau aguccauguu 20

<210> 1107

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1107

uaguuaugga uuaugugaga 20

<210> 1108

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1108

ccggagcugc acuguaguua 20

<210> 1109

<211> 20

<212> RNA



<213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1109  
 agagagcugu ugaacaugcc 20  
 <210> 1110  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1110  
 cuccuuguuu uggagaugca 20  
 <210> 1111  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1111  
 ucuccuuguu uggagaugc 20  
 <210> 1112  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
         oligonucleotide"  
 <400> 1112  
 gcaugucauu cuccuuguuu 20

<210> 1113  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1113  
 ugauaaccca uuagcugugu 20  
 <210> 1114  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1114  
 uugauaaccc auuagcugug 20  
 <210> 1115  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1115  
 guucuaucan gguuaagagc 20  
 <210> 1116  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1116

ggacacaagc aguucuauca 20

<210> 1117

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1117

uuauuugug uaagccuccu 20

<210> 1118

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1118

acaccugga cuagugccaa 20

<210> 1119

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1119

cugcaccaga agccacaccc 20

<210> 1120

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1120

acggccacuc ccccaauguc 20

<210> 1121

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1121

ugaccauga guuggagcca 20

<210> 1122

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1122

augagaauug acccaugagu 20

<210> 1123

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1123

gggauucuuu aaagggguug 20

<210> 1124

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1124

ccuauuggga uucuuuaag

20

<210> 1125

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1125

uccuauuggg auucuuuaa

20

<210> 1126

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1126

uuccuauugg gauucuuuaa

20

<210> 1127

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1127

cugguggggg gauuccuauu 20

<210> 1128

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1128

ccugguggggg uguauccuau 20

<210> 1129

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1129

agacgaggga gaucuggug 20

<210> 1130

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1130

aagacgaggg agaucuggu 20

<210> 1131

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1131

aaagacgagg gagauccugg 20

<210> 1132

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1132

guaaaagacg agggagaucc 20

<210> 1133

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1133

cuuaugcugg uaaaagacga 20

<210> 1134

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1134

ucuuaugcug guaaaagacg 20

<210> 1135  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1135  
 gcucuucau gcucuuauugc 20  
 <210> 1136  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1136  
 caaagagcca agccauguuu 20  
 <210> 1137  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1137  
 acgggcuuuu ucagccauuu 20  
 <210> 1138  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 1138

acacucuucc uuuuucacac 20

<210> 1139

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1139

cacacucuuc cucuuucua 20

<210> 1140

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1140

auuucugagg cacauagucu 20

<210> 1141

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1141

gauuucugag gcacauaguc 20

<210> 1142

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1142

uuuuugccau gggauuucug 20

<210> 1143

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1143

ccguuucacu uuuuugccau 20

<210> 1144

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1144

cccguuucac uuuuuugcca 20

<210> 1145

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1145

gaaguuuau guggcucagc 20

<210> 1146

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1146

gugggcucug aaguuucaug

20

<210> 1147

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1147

uugaugaaac gcagguaagu

20

<210> 1148

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1148

cuugaugaaa cgcagguaag

20

<210> 1149

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1149

caagagacuu gaugaaacgc 20

<210> 1150

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1150

ggucacggac augguccuuu 20

<210> 1151

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1151

ggagucugug gucacggaca 20

<210> 1152

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1152

uacuguggag ucugugguca 20

<210> 1153

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1153

uguaguuuacu guggagucug 20

<210> 1154

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1154

auauggagau guaguuacug 20

<210> 1155

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1155

gugacccgag ugaaggcaua 20

<210> 1156

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1156

aggcccugug acccgaguga 20

<210> 1157  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1157  
 uaucauuauu aucuguugua 20  
 <210> 1158  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1158  
 gugagguaac caacaaaagg 20  
 <210> 1159  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1159  
 agugagguaa ccaacaaaag 20  
 <210> 1160  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1160

aagugaggua accaacaaaa 20

<210> 1161

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1161

caagugaggu aaccaacaaa 20

<210> 1162

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1162

gguugugguc uuuucaagug 20

<210> 1163

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1163

uacuacugac agguugguug 20

<210> 1164

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1164

gaacuaauacu acugacaggu 20

<210> 1165

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1165

augagaacua uacuacugac 20

<210> 1166

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1166

cuuuuguugc uggugagcug 20

<210> 1167

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1167

aagauaaccu cuuuuguugc 20



<210> 1168

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1168

ccagugaaaa uuaagugcua

20

<210> 1169

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1169

gaugccaucu gugaccacuu

20

<210> 1170

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1170

agaugccauc ugugaccacu

20

<210> 1171

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1171

ucuuuuugca uagaaugcuu 20

<210> 1172

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1172

guguuuaaaa auguaaaauug 20

<210> 1173

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1173

agaguuguaa gcgggggggg 20

<210> 1174

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1174

uagaguugua agcggggggg 20

<210> 1175

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1175

guagaguugu aagcggggg 20

<210> 1176

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1176

uguagaguug uaagcggggg 20

<210> 1177

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1177

guguagaguu guaagcgggg 20

<210> 1178

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1178

uguguagagu uguaagcggg 20

<210> 1179  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1179  
 auguguagag uuguaagcgg 20  
 <210> 1180  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1180  
 gauguguaga guuguaagcg 20  
 <210> 1181  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1181  
 agauguguag aguuguaagc 20  
 <210> 1182  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1182

cagaugugua gaguuguaag 20

<210> 1183

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1183

aaacuugaua uuauuaaaag 20

<210> 1184

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1184

aucauauuu cagcaccaga 20

<210> 1185

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1185

auagcaucuu gaugauauaa 20

<210> 1186

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1186

ccccuauuau ucaagggcac 20

<210> 1187

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1187

aagguacccc uauuauucaa 20

<210> 1188

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1188

aaagguaccc cuauuauuca 20

<210> 1189

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1189

ugauaaaaac uugaaugaaa 20

<210> 1190

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1190

aacuaagcuu guguaagaau

20

<210> 1191

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1191

acuggaugag caaaauccag

20

<210> 1192

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1192

uuguccuaca aggacuucac

20

<210> 1193

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1193

aauaucguuuu uuguccuaca 20

<210> 1194

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1194

uguucaaguu gucaaagcuu 20

<210> 1195

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1195

auugcucauc agcagaugca 20

<210> 1196

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1196

uuuacuggcu guguuaaaaa 20

<210> 1197

<211> 20

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1197

agccccaugg uggauuuaac 20

<210> 1198

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1198

gaauccagua agccccaugg 20

<210> 1199

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1199

cuugaaucca guaagcccca 20

<210> 1200

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1200

gcaccagaaa acauguuuug 20

<210> 1201  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1201  
 uaugaucgau aaaaauagcau 20  
 <210> 1202  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1202  
 guacauaaau aucaacacaa 20  
 <210> 1203  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1203  
 gcucaauccu cuuguuaaag 20  
 <210> 1204  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1204

ccuguuuuuu caucuuaugc 20

<210> 1205

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1205

uuuuuacuga cagauucaca 20

<210> 1206

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1206

cauuauugaua uauuuguagc 20

<210> 1207

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1207

uguugaggua uaugacaagu 20

<210> 1208

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1208

cuauugccaa acuaguguug 20

<210> 1209

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1209

aaggacuugg aaaaaaauga 20

<210> 1210

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1210

uaacaauaaa aaaaaggacu 20

<210> 1211

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1211

uuuuuuuaac aauaaaaaaa 20

<210> 1212

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1212

agaaaaucaag uauugaaaaa

20

<210> 1213

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1213

ccugaauuuu uagaacaaaa

20

<210> 1214

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1214

acaggugaca uguuggcaua

20

<210> 1215

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1215

cacaggugac auguuggcau 20

<210> 1216

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1216

cauaaacaca ggugacaugu 20

<210> 1217

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1217

caacaauuuu acauaaacac 20

<210> 1218

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1218

agaagggaau caaaaauaaa 20

<210> 1219

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1219

uagaagggau ucaaaauaaa 20

<210> 1220

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1220

cauguacaag uaaaauagaa 20

<210> 1221

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1221

acauguacaa guaaaauaga 20

<210> 1222

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1222

gagaguuaca aguaagucuc 20

<210> 1223  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1223  
 uauguaccuu cagugauuac 20  
 <210> 1224  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1224  
 cuguuuuagg gaaguccaca 20  
 <210> 1225  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1225  
 guagguguuu gccuguuuua 20  
 <210> 1226  
  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



oligonucleotide"

<400> 1226

uguagguguu ugccuguuuu 20

<210> 1227

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1227

cuguugcaca ccuaccugu 20

<210> 1228

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1228

uaguaagcaa aaauguauuu 20

<210> 1229

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1229

auuugaccaa uaaaacccaa 20

<210> 1230

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1230

uuuuggaaa guuugcaau 20

<210> 1231

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1231

guaagcaaag caaacauuu 20

<210> 1232

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1232

caaaaaacau uaaaaaug 20

<210> 1233

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1233

auguuugggg cuagauaua 20

<210> 1234

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1234

auguaguaau caaauuuug

20

<210> 1235

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1235

cauguaguaa ucaaauuuu

20

<210> 1236

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1236

acauguagua aucaaauguu

20

<210> 1237

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1237

cagaaaaucaa auauuaagaa 20

<210> 1238

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1238

gcaguuuaac aaaugacagu 20

<210> 1239

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1239

acuaauacuuc cuguucuugu 20

<210> 1240

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1240

ccaaucauuc uaacugaggc 20

<210> 1241

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1241

cuuuccauuc auucuaacug 20

<210> 1242

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1242

cucagaagca uuuucaagua 20

<210> 1243

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1243

aacacucaca uagcauuauuc 20

<210> 1244

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1244

cacatggcgt ttatccagaa t 21

<210> 1245

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1245

cagatgcaca ggccaattaa g 21

<210> 1246

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1246

gagctgctga attcaactag a 21

<210> 1247

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1247

cagatcgcca taacataaat a 21

<210> 1248

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1248

gaccatggag cagcatctga a 21

<210> 1249

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1249

gccaagtcac tatttgacca t 21

<210> 1250

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1250

cctcagagat attgtgggtt t 21

<210> 1251

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1251

gggtaagcca agaaagaaa 19

<210> 1252

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1252

gggtaagcca agaaagaaa 19

<210> 1253

<211> 112

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 1253

cacatggcgt ttatccagaa tctcgagatt ctggataaac gccatgtgtt ttttgaattc 60

gcaccagcac gctacgcaca cacagtacac aactgacgt ttcgccgtct tc 112

<210> 1254

<211> 130

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 1254

gaagacgcac cggcagatgt acaggctaat taaggttaat attcatagcc ttaattggcc 60

tgtgcatctg ttttttgaat tcgcaccagc acgctacgca acacgtcaac cagtgtcagt 120

gtttcgccgt 130

<210> 1255

<211> 130

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



polynucleotide"

<400> 1255

gaagacgcac cgggagctgc tgaattcaat tagagttaat attcatagct ctagtgaat 60

tcagcagctc ttttttgaat tcgcaccagc acgctacgca tgcagtcaac cagtgtcaac 120

cattcgccgt 130

<210> 1256

<211> 112

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 1256

cagatcgcca taacataaat actcgagtat ttatgttatg gcgatctgtt ttttgaattc 60

gcaccagcac gctacgcatg accagtacac aactgcatg ttcgccgtct tc 112

<210> 1257

<211> 130

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 1257

gaagacgcac cgggaccatg gagtagcatt tgaagttaat attcatagct tcagatgctg 60

ctccatggtc ttttttgaat tcgcaccagc acgctacgca tgggtgcaac cagtgtcagt 120

tgttcgccgt 130

<210> 1258

<211> 56

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1258  
gccaagtcac tatttgacca tctcgagatg gtcaaataat gacttggctt ttttga 56  
<210> 1259  
<211> 56  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1259  
cctcagagat attgtgggtt tctcgagaaa ccacaatat ctctgaggtt ttttga 56  
<210> 1260  
<211>  
> 52  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1260  
gggtaagcca agaaagaaac tcgagtttct ttcttggctt accctttttt ga 52  
<210> 1261  
<211> 126  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"  
<400> 1261  
gaagacgcac cgggggtaag ccaagaaaga aagttaatat tcatagcttt ctttcttggc 60  
ttaccctttt ttgaattcgc accagcacgc tacgcaacac gtcaaccagt gtcagtgttt 120  
cgccgt 126  
<210> 1262  
<211> 4

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<400> 1262  
 Arg Gly Asp Ser  
 1

<210> 1263  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 primer"

<400> 1263  
 catgtacgtt gctatccagg c 21

<210> 1264  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 primer"

<400> 1264  
 ctccttaatg tcacgcacga t 21

<210> 1265  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 primer"

<400> 1265

ctcaccatgg atgatgatat cgc 23

<210> 1266

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 1266

ccacatagga atccttctga ccc 23

<210> 1267

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 1267

cagaacctaa accacccgtg 20

<210> 1268

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 1268

tgcttcgtag cgccattgta a 21

<210> 1269

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"  
<400> 1269  
ataccctgta tgaagggaag cc 22  
<210> 1270  
<211> 23  
<212> DNA

<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"  
<400> 1270  
cttaccgccga agttacgtct ttc 23  
<210> 1271  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"  
<400> 1271  
cacccggctc tatgaaacct t 21  
<210> 1272  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"  
<400> 1272  
ccagccactc gaggtagtca 20  
<210> 1273  
<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1273

cagagcacca gagugccguc 20

<210> 1274

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1274

agagcaccag agugccgucu 20

<210> 1275

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1275

uucagacca gacggcacuc 20

<210> 1276

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1276

auggcagcac auugguaagu 20

<210> 1277

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1277

cacauuggua aguugggcug 20

<210> 1278

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1278

gacuugcaca acaugcagaa 20

<210> 1279

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1279

ucauggagca uguacuacaa 20

<210> 1280

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1280

aacuugcgcc ugucaggggc 20

<210> 1281

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1281

ccaaggaagu uuaagcugcu 20

<210> 1282

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1282

ccaagcagcu uaaacuuccu 20

<210> 1283

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1283

uuggugccau aagaguggac 20

<210> 1284

<211> 20

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1284

gcaaaaccug uccacucuua

20

<210> 1285

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1285

auauguuggu gccauaagag

20

<210> 1286

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1286

aaaacggagu ggugccauuc

20

<210> 1287

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1287

gucucugacg uggaugaguu

20

<210> 1288  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1288  
 uuuaauacaaa gucucugacg 20

<210> 1289  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1289  
 agagaagaca aucgagaauu 20

<210> 1290  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1290  
 acgucagaga cuuuguauaa 20

<210> 1291  
 <211> 20  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1291

ggauagaacc aaccauguug 20

<210> 1292

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1292

uuguagccag agguucuguc 20

<210> 1293

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1293

ucuguugccc ucaacauggu 20

<210> 1294

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1294

gauagaacca accauguuga 20

<210> 1295

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1295

uucuggagcu uuguagccag

20

<210> 1296

<211> 73

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1296

aacagcauag caaguuaaaa uaaggcuagu ccguuaucaa cuugaaaaag uggcacccgag

60

ucgguguuuu uuu

73

<210> 1297

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 1297

Cys Leu Val Gly Ala Asn Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe

1

5

10

<210> 1298

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 1298

Cys Ala Ser Ser Leu Asp Gly Ser Gly Gln Gly Ser Asp Tyr Gly Tyr

1 5 10 15

Thr Phe

<210> 1299

<211> 41

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1299

tgtgcagcaa gtagggaggc gacaccgaca agctcatctt t 41

<210> 1300

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1300

tgcctcgtgg gtgcgaacag agatgacaag atcatcttt 39

<210> 1301

<211> 46

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1301

gcgccagcag cttaggacggt tcgggacagg gatcggacta tggcta 46

<210> 1302

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1302

aagcaagcct gatggaacag actaagtcca ttcctgatac catcacctcc c 51

<210> 1303

<211> 65

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1303

aagcaagcct gatggaacag gatagaacca acagactaag tccattcctg ataccatcac 60

ctccc 65

<210> 1304

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1304

aagcaagcct gatggaacag gatagaacca accattgagg gcaacagact aagtccattc 60

ctgataccat cacctccc 78

<210> 1305

<211> 77

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1305

aagcaagcct gatggaacag gatagaacca accatgaggg caacagacta agtccattcc 60

tgataccatc acctccc 77

<210> 1306

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1306

aagcaagcct gatggaacag gatagaacag actaagtcca ttcttgatac catcacctcc 60

c 61

<210> 1307

<211> 80

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1307

actaagtcca ttcttgatac catcacctcc catttgccag acagaacgtc tggctacaaa 60

gtccagaat ggaagcccac 80

<210> 1308

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1308

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| actaagtcca ttctgatac catcacctcc catttgccag acaagaacct ctggctacaa | 60 |
| agctccagaa tggaagccc                                             | 79 |

<210> 1309

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1309

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| actaagtcca ttctgatac catcacctcc catttgccag acaagaacgt ctggctacaa | 60 |
| agctccagaa tggaagccc                                             | 79 |

<210> 1310

<211> 70

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1310

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| actaagtcca ttctgatac catcacctcc catttgctc tggctacaaa gctccagaat | 60 |
| ggaagcccac                                                      | 70 |

<210> 1311

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1311

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| actaagtcca ttctgatac catcacctcc catttgccag acctctggct acaaagctcc | 60 |
|------------------------------------------------------------------|----|



agaatggaag cccac 75

<210> 1312

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1312

atggccccga agcaagcctg atggaacagg atagaaccaa ccaatgttga gggcaacaga 60

ctaagtccat tcctgatac 79

<210> 1313

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1313

atggccccga agcaagcctg atggaacagg atagaaccaa cctgttgagg gcaacagact 60

aagtccattc ctgatacca 79

<210> 1314

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1314

atggccccga agcaagcctg atggaacaga ctaagtccat tcctgatacc a 51

<210> 1315

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1315

atggccccga agcaagcctg atggaacagg atagaaccaa ccgttgaggg caacagacta 60

agtccattcc tgatacca 78

<210> 1316

<211> 65

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1316

atggccccga agcaagcctg atggaacagg atagaaccaa cagactaagt ccattcctga 60

tacca 65

<210> 1317

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1317

agcaagcctg atggaacagg atagaaccaa ccatgtttga gggcaacaga ctaagtcctat 60

tcctgatacc atcacctcc 79

<210> 1318

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1318

agcaagcctg atggaacagg atagaaccaa ccatgtgagg gcaacagact aagtcattc 60

ctgataccat cacctccca 79

<210> 1319

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1319

agcaagcctg atggaacaga ctaagtccat tctgatacc atcacctccc a 51

<210> 1320

<211> 65

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1320

agcaagcctg atggaacagg atagaaccaa cagactaagt ccattcctga taccatcacc 60

tccca 65

<210> 1321

<211> 77

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1321

agcaagcctg atggaacagg atagaaccaa ccatgagggc aacagactaa gtccattcct 60

gataccatca cctccca 77

<210> 1322

<211> 80

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1322

ttcctgatac catcacctcc catttgccag acagaacgtc tggctacaaa gctccagaat 60

ggaagccac tgcctgagag 80

<210> 1323

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1323

ttcctgatac catcacctcc catttgccag acagaacctc tgggctacaa agctccagaa 60

tggaagccca ctgcctgag 79

<210> 1324

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1324

ttcctgatac catcacctcc catttgccag acagaacctc tgctacaaag ctccagaatg 60

gaagcccact gcctgagag 79

<210> 1325  
 <211> 57  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1325  
 ttcttgatc catcacctcc catttgccag acagaatgga agccactgc ctgagag 57  
 <210> 1326  
 <211> 66  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1326  
 ttcttgatc catcacctcc catttgccag acagaacctc cagaatggaa gccactgcc 60  
 tgagag 66  
 <210> 1327  
 <211> 79  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide"  
 <400> 1327  
 ttcagattga atatgaacac agagcaccag agtgcgtctg ggtctgaagg aaggccgtcc 60  
 attctcaggg gtcactgca 79  
 <210> 1328  
 <211> 79  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1328

ttcagattga atatgaacac agagcaccag agtgcccgctc tgggtctgaa ggaaggccgt 60

ccattctcag gggctcactg 79

<210> 1329

<211> 80

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1329

ttcagattga atatgaacac agagcaccag agtgccgtct gggtcggaag gaaggccgtc 60

cattctcagg ggtcactgca 80

<210> 1330

<211> 80

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1330

ttcagattga atatgagcac agagcaccag agtgccgtct gggctctgaag gaaggccgtc 60

cattctcagg ggtcactgca 80

<210> 1331

<211> 80

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1331

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| ttcagattga atatgaacac agagcaccag agtgccgtct gggctctgaag gagggccgtc | 60 |
| cattctcagg ggtcactgca                                              | 80 |

<210> 1332

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1332

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| tcagattgaa tatgaacaca gagcaccaga gtgcctctgg gtctgaagga aggccgtcca | 60 |
| ttctcagggg tctactgcat                                             | 79 |

<210> 1333

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1333

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| tcagattgaa tatgaacaca gagcaccaga gtgggtctga aggaaggccg tccattctca | 60 |
| ggggtcactg cat                                                    | 73 |

<210> 1334

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1334

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| tcagattgaa tatgaacaca gagcaccaga gtctgaagga aggccgtcca ttctcagggg | 60 |
|-------------------------------------------------------------------|----|

tcactgcat 69

<210> 1335

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1335

tcagattgaa tatgaacaca gagcaccaga gtgctgggtc tgaaggaagg cgtccattc 60

tcaggggtca ctgcat 76

<210> 1336

<211> 70

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1336

tcagattgaa tatgaacaca gagcaccaga gtgctgaagg aaggccgtcc attctcaggg 60

gtcactgcat 70

<210> 1337

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1337

acttttattt ttcagattga atatgaacac agagcacctg ctgggtctga aggaaggccg 60

tccattctca gg 72

<210> 1338

<211> 79



<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1338  
 acttttattt ttcagattga atatgaacac agagcaccag agttgccgtc tgggtctgaa 60  
 ggaaggccgt ccattctca 79  
 <210> 1339  
 <211> 70  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1339  
  
 acttttattt ttcagattga atatgaacac agagccgtct gggctctgaag gaaggccgtc 60  
 cattctcagg 70  
 <210> 1340  
 <211> 78  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 1340  
 acttttattt ttcagattga atatgaacac agagcaccag agccgtctgg gtctgaagga 60  
 aggccgtcca ttctcagg 78  
 <210> 1341  
 <211> 78  
  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1341

acttttattt ttcagattga atatgaacac agagcaccag tgccgtctgg gtctgaagga 60

aggccgtcca ttctcagg 78

<210> 1342

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1342

gacttgacac acatgcagaa tggcagcaca ttgggctgag gacagcttag cagctgttga 60

gtctgttctc ac 72

<210> 1343

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1343

gacttgacac acatgcagaa tggcagcaca ttggttgggc tgaggacagc ttagcagctg 60

ttgagtctgt tctcac 76

<210> 1344

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1344

gacttgacac acatgcagaa tggcagcaca ttggtagttg ggctgaggac agcttagcag 60  
ctgttgagtc tgttctcac 79  
<210> 1345  
<211> 53  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1345  
gacttgacac acatgcagaa tggcagctta gcagctgttg agtctgttct cac 53  
<210> 1346  
<211> 71  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1346  
gacttgacac acatgcagaa tggcagcaca ttggctgagg acagcttagc agctgttgag 60  
tctgttctca c 71  
<210> 1347  
<211> 79  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"  
<400> 1347  
acaacatgca gaatggcagc acattggtaa gttggctgag gacagcttag cagctgttga 60  
gtctgttctc acactgcta 79  
<210> 1348  
<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1348

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| acaacatgca gaatggcagc acattggtaa gttggggagg acagcttagc agctgttgag | 60 |
| tctgttctca cactgcta                                               | 78 |

<210> 1349

<211> 49

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1349

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| acaacatgca gaatggcagc acattggtaa gtctgttctc acactgcta | 49 |
|-------------------------------------------------------|----|

<210> 1350

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1350

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| acaacatgca gaatggcagc acattggtaa gttgggacag cttagcagct gttgagtctg | 60 |
| ttctcacact gcta                                                   | 74 |

<210> 1351

<211> 65

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1351

acaacatgca gaatggcagc acattggtaa gcttagcagc tgttgagtct gttctcacac 60

tgcta 65

<210> 1352

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1352

ctgtgctcat gccacagag acttgcaaa catgcaagaa tggcagcaca ttgtaagtt 60

gggctgagga cagcttagc 79

<210> 1353

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1353

ctgtgctcat gccacagag acttgcatat tggtaagttg ggctgaggac agcttagcag 60

<210> 1354

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1354

ctgtgctcat gccacagag acttgcaaa catggcagca cattggtaag ttgggctgag 60

gacagcttag cag 73

<210> 1355

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1355

ctgtgctcat gccacagag acttcagca cattggtaag ttgggctgag gacagcttag 60

cag 63

<210> 1356

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 1356

ctgtgctcat gccacagag acttcacaa catagaatgg cagcacattg gtaagttggg 60

ctgaggacag ctttagcag 78

<210> 1357

<211> 2002

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1357

Met Glu Gln Asp Arg Thr Asn His Val Glu Gly Asn Arg Leu Ser Pro

1 5 10 15

Phe Leu Ile Pro Ser Pro Pro Ile Cys Gln Thr Glu Pro Leu Ala Thr

20 25 30

Lys Leu Gln Asn Gly Ser Pro Leu Pro Glu Arg Ala His Pro Glu Val

35 40 45

Asn Gly Asp Thr Lys Trp His Ser Phe Lys Ser Tyr Tyr Gly Ile Pro

50 55 60

Cys Met Lys Gly Ser Gln Asn Ser Arg Val Ser Pro Asp Phe Thr Gln  
65 70 75 80

Glu Ser Arg Gly Tyr Ser Lys Cys Leu Gln Asn Gly Gly Ile Lys Arg  
85 90 95

Thr Val Ser Glu Pro Ser Leu Ser Gly Leu Leu Gln Ile Lys Lys Leu  
100 105 110

Lys Gln Asp Gln Lys Ala Asn Gly Glu Arg Arg Asn Phe Gly Val Ser  
115 120 125

Gln Glu Arg Asn Pro Gly Glu Ser Ser Gln Pro Asn Val Ser Asp Leu  
130 135 140

Ser Asp Lys Lys Glu Ser Val Ser Ser Val Ala Gln Glu Asn Ala Val  
145 150 155 160

Lys Asp Phe Thr Ser Phe Ser Thr His Asn Cys Ser Gly Pro Glu Asn  
165 170 175

Pro Glu Leu Gln Ile Leu Asn Glu Gln Glu Gly Lys Ser Ala Asn Tyr  
180 185 190

His Asp Lys Asn Ile Val Leu Leu Lys Asn Lys Ala Val Leu Met Pro  
195 200 205

Asn Gly Ala Thr Val Ser Ala Ser Ser Val Glu His Thr His Gly Glu  
210 215 220

Leu Leu Glu Lys Thr Leu Ser Gln Tyr Tyr Pro Asp Cys Val Ser Ile  
225 230 235 240

Ala Val Gln Lys Thr Thr Ser His Ile Asn Ala Ile Asn Ser Gln Ala  
245 250 255

Thr Asn Glu Leu Ser Cys Glu Ile Thr His Pro Ser His Thr Ser Gly  
260 265 270

Gln Ile Asn Ser Ala Gln Thr Ser Asn Ser Glu Leu Pro Pro Lys Pro  
275 280 285

Ala Ala Val Val Ser Glu Ala Cys Asp Ala Asp Asp Ala Asp Asn Ala  
290 295 300

Ser Lys Leu Ala Ala Met Leu Asn Thr Cys Ser Phe Gln Lys Pro Glu

305                      310                      315                      320  
 Gln Leu Gln Gln Gln Lys Ser Val Phe Glu Ile Cys Pro Ser Pro Ala  
                          325                      330                      335  
  
 Glu Asn Asn Ile Gln Gly Thr Thr Lys Leu Ala Ser Gly Glu Glu Phe  
                          340                      345                      350  
 Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Leu Gln Ala Pro Gly Gly Ser Ser Glu  
                          355                      360                      365  
 Arg Tyr Leu Lys Gln Asn Glu Met Asn Gly Ala Tyr Phe Lys Gln Ser  
                          370                      375                      380  
 Ser Val Phe Thr Lys Asp Ser Phe Ser Ala Thr Thr Thr Pro Pro Pro  
 385                      390                      395                      400  
  
 Pro Ser Gln Leu Leu Leu Ser Pro Pro Pro Pro Leu Pro Gln Val Pro  
                          405                      410                      415  
 Gln Leu Pro Ser Glu Gly Lys Ser Thr Leu Asn Gly Gly Val Leu Glu  
                          420                      425                      430  
 Glu His His His Tyr Pro Asn Gln Ser Asn Thr Thr Leu Leu Arg Glu  
                          435                      440                      445  
 Val Lys Ile Glu Gly Lys Pro Glu Ala Pro Pro Ser Gln Ser Pro Asn  
                          450                      455                      460  
  
 Pro Ser Thr His Val Cys Ser Pro Ser Pro Met Leu Ser Glu Arg Pro  
 465                      470                      475                      480  
 Gln Asn Asn Cys Val Asn Arg Asn Asp Ile Gln Thr Ala Gly Thr Met  
                          485                      490                      495  
 Thr Val Pro Leu Cys Ser Glu Lys Thr Arg Pro Met Ser Glu His Leu  
                          500                      505                      510  
 Lys His Asn Pro Pro Ile Phe Gly Ser Ser Gly Glu Leu Gln Asp Asn  
                          515                      520                      525  
  
 Cys Gln Gln Leu Met Arg Asn Lys Glu Gln Glu Ile Leu Lys Gly Arg  
                          530                      535                      540  
 Asp Lys Glu Gln Thr Arg Asp Leu Val Pro Pro Thr Gln His Tyr Leu  
 545                      550                      555                      560



Lys Pro Gly Trp Ile Glu Leu Lys Ala Pro Arg Phe His Gln Ala Glu  
 565 570 575  
 Ser His Leu Lys Arg Asn Glu Ala Ser Leu Pro Ser Ile Leu Gln Tyr  
 580 585 590  
  
 Gln Pro Asn Leu Ser Asn Gln Met Thr Ser Lys Gln Tyr Thr Gly Asn  
 595 600 605  
 Ser Asn Met Pro Gly Gly Leu Pro Arg Gln Ala Tyr Thr Gln Lys Thr  
 610 615 620  
 Thr Gln Leu Glu His Lys Ser Gln Met Tyr Gln Val Glu Met Asn Gln  
 625 630 635 640  
 Gly Gln Ser Gln Gly Thr Val Asp Gln His Leu Gln Phe Gln Lys Pro  
 645 650 655  
  
 Ser His Gln Val His Phe Ser Lys Thr Asp His Leu Pro Lys Ala His  
 660 665 670  
 Val Gln Ser Leu Cys Gly Thr Arg Phe His Phe Gln Gln Arg Ala Asp  
 675 680 685  
 Ser Gln Thr Glu Lys Leu Met Ser Pro Val Leu Lys Gln His Leu Asn  
 690 695 700  
 Gln Gln Ala Ser Glu Thr Glu Pro Phe Ser Asn Ser His Leu Leu Gln  
 705 710 715 720  
  
 His Lys Pro His Lys Gln Ala Ala Gln Thr Gln Pro Ser Gln Ser Ser  
 725 730 735  
 His Leu Pro Gln Asn Gln Gln Gln Gln Lys Leu Gln Ile Lys Asn  
 740 745 750  
 Lys Glu Glu Ile Leu Gln Thr Phe Pro His Pro Gln Ser Asn Asn Asp  
 755 760 765  
 Gln Gln Arg Glu Gly Ser Phe Phe Gly Gln Thr Lys Val Glu Glu Cys  
 770 775 780  
  
 Phe His Gly Glu Asn Gln Tyr Ser Lys Ser Ser Glu Phe Glu Thr His  
 785 790 795 800  
 Asn Val Gln Met Gly Leu Glu Glu Val Gln Asn Ile Asn Arg Arg Asn

805 810 815  
 Ser Pro Tyr Ser Gln Thr Met Lys Ser Ser Ala Cys Lys Ile Gln Val  
 820 825 830  
 Ser Cys Ser Asn Asn Thr His Leu Val Ser Glu Asn Lys Glu Gln Thr  
 835 840 845

Thr His Pro Glu Leu Phe Ala Gly Asn Lys Thr Gln Asn Leu His His  
 850 855 860  
 Met Gln Tyr Phe Pro Asn Asn Val Ile Pro Lys Gln Asp Leu Leu His  
 865 870 875 880  
 Arg Cys Phe Gln Glu Gln Glu Gln Lys Ser Gln Gln Ala Ser Val Leu  
 885 890 895  
 Gln Gly Tyr Lys Asn Arg Asn Gln Asp Met Ser Gly Gln Gln Ala Ala  
 900 905 910

Gln Leu Ala Gln Gln Arg Tyr Leu Ile His Asn His Ala Asn Val Phe  
 915 920 925  
 Pro Val Pro Asp Gln Gly Gly Ser His Thr Gln Thr Pro Pro Gln Lys  
 930 935 940  
 Asp Thr Gln Lys His Ala Ala Leu Arg Trp His Leu Leu Gln Lys Gln  
 945 950 955 960  
 Glu Gln Gln Gln Thr Gln Gln Pro Gln Thr Glu Ser Cys His Ser Gln  
 965 970 975

Met His Arg Pro Ile Lys Val Glu Pro Gly Cys Lys Pro His Ala Cys  
 980 985 990  
 Met His Thr Ala Pro Pro Glu Asn Lys Thr Trp Lys Lys Val Thr Lys  
 995 1000 1005  
 Gln Glu Asn Pro Pro Ala Ser Cys Asp Asn Val Gln Gln Lys Ser  
 1010 1015 1020  
 Ile Ile Glu Thr Met Glu Gln His Leu Lys Gln Phe His Ala Lys  
 1025 1030 1035

Ser Leu Phe Asp His Lys Ala Leu Thr Leu Lys Ser Gln Lys Gln  
 1040 1045 1050

|         |                     |                     |             |
|---------|---------------------|---------------------|-------------|
| Val Lys | Val Glu Met Ser Gly | Pro Val Thr Val Leu | Thr Arg Gln |
| 1055    | 1060                | 1065                |             |
| Thr Thr | Ala Ala Glu Leu Asp | Ser His Thr Pro Ala | Leu Glu Gln |
| 1070    | 1075                | 1080                |             |
| Gln Thr | Thr Ser Ser Glu Lys | Thr Pro Thr Lys Arg | Thr Ala Ala |
| 1085    | 1090                | 1095                |             |
| Ser Val | Leu Asn Asn Phe Ile | Glu Ser Pro Ser Lys | Leu Leu Asp |
| 1100    | 1105                | 1110                |             |
| Thr Pro | Ile Lys Asn Leu Leu | Asp Thr Pro Val Lys | Thr Gln Tyr |
| 1115    | 1120                | 1125                |             |
| Asp Phe | Pro Ser Cys Arg Cys | Val Glu Gln Ile Ile | Glu Lys Asp |
| 1130    | 1135                | 1140                |             |
| Glu Gly | Pro Phe Tyr Thr His | Leu Gly Ala Gly Pro | Asn Val Ala |
| 1145    | 1150                | 1155                |             |
| Ala Ile | Arg Glu Ile Met Glu | Glu Arg Phe Gly Gln | Lys Gly Lys |
| 1160    | 1165                | 1170                |             |
| Ala Ile | Arg Ile Glu Arg Val | Ile Tyr Thr Gly Lys | Glu Gly Lys |
| 1175    | 1180                | 1185                |             |
| Ser Ser | Gln Gly Cys Pro Ile | Ala Lys Trp Val Val | Arg Arg Ser |
| 1190    | 1195                | 1200                |             |
| Ser Ser | Glu Glu Lys Leu Leu | Cys Leu Val Arg Glu | Arg Ala Gly |
| 1205    | 1210                | 1215                |             |
| His Thr | Cys Glu Ala Ala Val | Ile Val Ile Leu Ile | Leu Val Trp |
| 1220    | 1225                | 1230                |             |
| Glu Gly | Ile Pro Leu Ser Leu | Ala Asp Lys Leu Tyr | Ser Glu Leu |
| 1235    | 1240                | 1245                |             |
| Thr Glu | Thr Leu Arg Lys Tyr | Gly Thr Leu Thr Asn | Arg Arg Cys |
| 1250    | 1255                | 1260                |             |
| Ala Leu | Asn Glu Glu Arg Thr | Cys Ala Cys Gln Gly | Leu Asp Pro |
| 1265    | 1270                | 1275                |             |
| Glu Thr | Cys Gly Ala Ser Phe | Ser Phe Gly Cys Ser | Trp Ser Met |

|                             |                     |             |
|-----------------------------|---------------------|-------------|
| 1280                        | 1285                | 1290        |
| Tyr Tyr Asn Gly Cys Lys Phe | Ala Arg Ser Lys Ile | Pro Arg Lys |
| 1295                        | 1300                | 1305        |
| Phe Lys Leu Leu Gly Asp Asp | Pro Lys Glu Glu Glu | Lys Leu Glu |
| 1310                        | 1315                | 1320        |
| Ser His Leu Gln Asn Leu Ser | Thr Leu Met Ala Pro | Thr Tyr Lys |
| 1325                        | 1330                | 1335        |
| Lys Leu Ala Pro Asp Ala Tyr | Asn Asn Gln Ile Glu | Tyr Glu His |
| 1340                        | 1345                | 1350        |
| Arg Ala Pro Glu Cys Arg Leu | Gly Leu Lys Glu Gly | Arg Pro Phe |
| 1355                        | 1360                | 1365        |
| Ser Gly Val Thr Ala Cys Leu | Asp Phe Cys Ala His | Ala His Arg |
| 1370                        | 1375                | 1380        |
| Asp Leu His Asn Met Gln Asn | Gly Ser Thr Leu Val | Cys Thr Leu |
| 1385                        | 1390                | 1395        |
| Thr Arg Glu Asp Asn Arg Glu | Phe Gly Gly Lys Pro | Glu Asp Glu |
| 1400                        | 1405                | 1410        |
| Gln Leu His Val Leu Pro Leu | Tyr Lys Val Ser Asp | Val Asp Glu |
| 1415                        | 1420                | 1425        |
| Phe Gly Ser Val Glu Ala Gln | Glu Glu Lys Lys Arg | Ser Gly Ala |
| 1430                        | 1435                | 1440        |
| Ile Gln Val Leu Ser Ser Phe | Arg Arg Lys Val Arg | Met Leu Ala |
| 1445                        | 1450                | 1455        |
| Glu Pro Val Lys Thr Cys Arg | Gln Arg Lys Leu Glu | Ala Lys Lys |
| 1460                        | 1465                | 1470        |
| Ala Ala Ala Glu Lys Leu Ser | Ser Leu Glu Asn Ser | Ser Asn Lys |
| 1475                        | 1480                | 1485        |
| Asn Glu Lys Glu Lys Ser Ala | Pro Ser Arg Thr Lys | Gln Thr Glu |
| 1490                        | 1495                | 1500        |
| Asn Ala Ser Gln Ala Lys Gln | Leu Ala Glu Leu Leu | Arg Leu Ser |
| 1505                        | 1510                | 1515        |

|                             |                     |             |
|-----------------------------|---------------------|-------------|
| Gly Pro Val Met Gln Gln Ser | Gln Gln Pro Gln Pro | Leu Gln Lys |
| 1520                        | 1525                | 1530        |
| Gln Pro Pro Gln Pro Gln Gln | Gln Gln Arg Pro Gln | Gln Gln Gln |
| 1535                        | 1540                | 1545        |
| Pro His His Pro Gln Thr Glu | Ser Val Asn Ser Tyr | Ser Ala Ser |
| 1550                        | 1555                | 1560        |
| Gly Ser Thr Asn Pro Tyr Met | Arg Arg Pro Asn Pro | Val Ser Pro |
| 1565                        | 1570                | 1575        |
|                             |                     |             |
| Tyr Pro Asn Ser Ser His Thr | Ser Asp Ile Tyr Gly | Ser Thr Ser |
| 1580                        | 1585                | 1590        |
| Pro Met Asn Phe Tyr Ser Thr | Ser Ser Gln Ala Ala | Gly Ser Tyr |
| 1595                        | 1600                | 1605        |
| Leu Asn Ser Ser Asn Pro Met | Asn Pro Tyr Pro Gly | Leu Leu Asn |
| 1610                        | 1615                | 1620        |
| Gln Asn Thr Gln Tyr Pro Ser | Tyr Gln Cys Asn Gly | Asn Leu Ser |
| 1625                        | 1630                | 1635        |
|                             |                     |             |
| Val Asp Asn Cys Ser Pro Tyr | Leu Gly Ser Tyr Ser | Pro Gln Ser |
| 1640                        | 1645                | 1650        |
| Gln Pro Met Asp Leu Tyr Arg | Tyr Pro Ser Gln Asp | Pro Leu Ser |
| 1655                        | 1660                | 1665        |
| Lys Leu Ser Leu Pro Pro Ile | His Thr Leu Tyr Gln | Pro Arg Phe |
| 1670                        | 1675                | 1680        |
| Gly Asn Ser Gln Ser Phe Thr | Ser Lys Tyr Leu Gly | Tyr Gly Asn |
| 1685                        | 1690                | 1695        |
|                             |                     |             |
| Gln Asn Met Gln Gly Asp Gly | Phe Ser Ser Cys Thr | Ile Arg Pro |
| 1700                        | 1705                | 1710        |
| Asn Val His His Val Gly Lys | Leu Pro Pro Tyr Pro | Thr His Glu |
| 1715                        | 1720                | 1725        |
| Met Asp Gly His Phe Met Gly | Ala Thr Ser Arg Leu | Pro Pro Asn |
| 1730                        | 1735                | 1740        |
| Leu Ser Asn Pro Asn Met Asp | Tyr Lys Asn Gly Glu | His His Ser |

|                                                             |      |      |
|-------------------------------------------------------------|------|------|
| 1745                                                        | 1750 | 1755 |
| Pro Ser His Ile Ile His Asn Tyr Ser Ala Ala Pro Gly Met Phe |      |      |
| 1760                                                        | 1765 | 1770 |
| Asn Ser Ser Leu His Ala Leu His Leu Gln Asn Lys Glu Asn Asp |      |      |
| 1775                                                        | 1780 | 1785 |
| Met Leu Ser His Thr Ala Asn Gly Leu Ser Lys Met Leu Pro Ala |      |      |
| 1790                                                        | 1795 | 1800 |
| Leu Asn His Asp Arg Thr Ala Cys Val Gln Gly Gly Leu His Lys |      |      |
| 1805                                                        | 1810 | 1815 |
| Leu Ser Asp Ala Asn Gly Gln Glu Lys Gln Pro Leu Ala Leu Val |      |      |
| 1820                                                        | 1825 | 1830 |
| Gln Gly Val Ala Ser Gly Ala Glu Asp Asn Asp Glu Val Trp Ser |      |      |
| 1835                                                        | 1840 | 1845 |
| Asp Ser Glu Gln Ser Phe Leu Asp Pro Asp Ile Gly Gly Val Ala |      |      |
| 1850                                                        | 1855 | 1860 |
| Val Ala Pro Thr His Gly Ser Ile Leu Ile Glu Cys Ala Lys Arg |      |      |
| 1865                                                        | 1870 | 1875 |
| Glu Leu His Ala Thr Thr Pro Leu Lys Asn Pro Asn Arg Asn His |      |      |
| 1880                                                        | 1885 | 1890 |
| Pro Thr Arg Ile Ser Leu Val Phe Tyr Gln His Lys Ser Met Asn |      |      |
| 1895                                                        | 1900 | 1905 |
| Glu Pro Lys His Gly Leu Ala Leu Trp Glu Ala Lys Met Ala Glu |      |      |
| 1910                                                        | 1915 | 1920 |
| Lys Ala Arg Glu Lys Glu Glu Glu Cys Glu Lys Tyr Gly Pro Asp |      |      |
| 1925                                                        | 1930 | 1935 |
| Tyr Val Pro Gln Lys Ser His Gly Lys Lys Val Lys Arg Glu Pro |      |      |
| 1940                                                        | 1945 | 1950 |
| Ala Glu Pro His Glu Thr Ser Glu Pro Thr Tyr Leu Arg Phe Ile |      |      |
| 1955                                                        | 1960 | 1965 |
| Lys Ser Leu Ala Glu Arg Thr Met Ser Val Thr Thr Asp Ser Thr |      |      |
| 1970                                                        | 1975 | 1980 |

Val Thr Thr Ser Pro Tyr Ala Phe Thr Arg Val Thr Gly Pro Tyr

1985

1990

1995

Asn Arg Tyr Ile

2000

<210> 1358

<211> 9796

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1358

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ggcagtgcca gcggcgagag cttgggcggc cgccgccgcc tcctcgcgag cgccgcgcgc  | 60   |
| ccgggtcccg ctgcgatgca agtcacgtcc gccccctcgg cgcgccgcc ccgagacgcc   | 120  |
| ggccccgctg agtgatgaga acagacgtca aactgcctta tgaatattga tgcggaggct  | 180  |
| aggctgcttt cgtagagaag cagaaggaag caagatggct gccctttagg atttgtaga   | 240  |
| aaggagacc gactgcaact gctggattgc tgcaaggctg agggacgaga acgaggtgg    | 300  |
| caaacattca gcagcacacc ctctcaagat tgittacttg cctttgctcc tgttgagtta  | 360  |
| caacgcttgg aagcaggaga tgggctcagc agcagccaat aggacatgat ccaggaagag  | 420  |
| cagtaaggga ctgagctgct gaattcaact agagggcagc cttgtggatg gccccgaagc  | 480  |
| aagcctgatg gaacaggata gaaccaacca tgttgagggc aacagactaa gtccattcct  | 540  |
| gataccatca cctcccattt gccagacaga acctctggct acaaagctcc agaatggaag  | 600  |
| cccactgcct gagagagctc atccagaagt aaatggagac accaagtggc actctttcaa  | 660  |
| aagttattat ggaataacct gtatgaaggg aagccagaat agtcgtgtga gtctgactt   | 720  |
| tacacaagaa agtagagggt attccaagtg ttgcaaaat ggaggaataa aacgcacagt   | 780  |
| tagtgaacct tcctctctg ggctccttca gatcaagaaa ttgaaacaag accaaaaggc   | 840  |
| taatggagaa agacgtaact tcggggtaag ccaagaaaga aatccagtg aaagcagtca   | 900  |
| accaaagtgc tccgatttga gtgataagaa agaattctgtg agttctgtag cccaagaaaa | 960  |
| tgcagttaaa gatttcacca gtttttcaac acataactgc agtgggcctg aaaatccaga  | 1020 |
| gcttcagatt ctgaatgagc aggaggggaa aagtgctaata taccatgaca agaacattgt | 1080 |
| attacttaaa aacaaggcag tgctaatagcc taatgggtgt acagtttctg cctcttccgt | 1140 |
| ggaacacaca catggtgaac tcctggaaaa aacactgtct caatattatc cagatttgtgt | 1200 |
| ttccattgcg gtgcagaaaa ccacatctca cataaatgcc attaacagtc aggctactaa  | 1260 |
| tgagttgtcc tgtgagatca ctacccatc gcataactca gggcagatca attccgcaca   | 1320 |

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| gacctctaac tctgagctgc ctccaaagcc agctgcagtg gtgagtgagg cctgtgatgc | 1380 |
| tgatgatgct gataatgcc aataactagc tgcaatgcta aatacctgtt cctttcagaa  | 1440 |
| accagaacaa ctacaacaac aaaaatcagt ttttgagata tgcccatctc ctgcagaaaa | 1500 |
| taacatccag ggaaccacaa agctagcgtc tgggaagaa tttgtttcag gttccagcag  | 1560 |
| caatttgcaa gctcctgggtg gcagctctga acggtattta aaacaaaatg aatgaatgg | 1620 |
| tgcttacttc aagcaaagct cagtgttcac taaggattcc ttttctgcca ctaccacacc | 1680 |
| accaccacca tcacaattgc ttttttctcc cctcctcct cttccacagg ttctcagct   | 1740 |
| tccttcagaa ggaacaaagc ctctgaatgg tggagtttta gaagaacacc accactaccc | 1800 |
| caaccaaagt aacacaacac ttttaaggga agtgaataa gagggtaaac ctgaggcacc  | 1860 |
| accttcccag agtcctaac catctacaca tgtatgcagc ctttctccga tgctttctga  | 1920 |
| aaggcctcag aataattgtg tgaacaggaa tgacatacag actgcaggga caatgactgt | 1980 |
| tccatttgtt tctgagaaaa caagaccaat gtcagaacac ctcaagcata accaccaat  | 2040 |
| ttttgtagc agtggagagc tacaggacaa ctgccagcag ttgatgagaa acaaagagca  | 2100 |
| agagattctg aagggtcgag acaaggagca aacacgagat cttgtgcccc caacacagca | 2160 |
| ctatctgaaa ccaggatgga ttgaattgaa ggccccctgt tttaccaag cggaatccca  | 2220 |
| tctaaaacgt aatgaggcat cactgccatc aattcttcag tatcaacca atctctccaa  | 2280 |
| tcaaatgacc tcaaaacaat acactggaaa ttccaacatg cctggggggc tccaaggca  | 2340 |
| agcttacacc cagaaaacaa cacagctgga gcacaagtca caaatgtacc aagttgaaat | 2400 |
| gaatcaaggg cagtccaag gtacagtgga ccaacatctc cagttccaaa aacctcaca   | 2460 |
| ccaggtgcac ttctccaaa cagaccattt accaaaagct catgtgcagt cactgtgtgg  | 2520 |
| cactagattt cattttcaac aaagagcaga ttcccaact gaaaaactta tgtccccagt  | 2580 |
| gttgaacag cacttgaatc aacaggcttc agagactgag ccattttcaa actcacacct  | 2640 |
| tttgcaacat aagcctcata aacaggcagc acaaacacaa ccatcccaga gttcacatct | 2700 |
| ccctcaaac cagcaacagc agcaaaaatt acaataaag aataaaggagg aaatactcca  | 2760 |
| gacttttctt ccccccaaa gcaacaatga tcagcaaaga gaaggatcat tctttggcca  | 2820 |
| gactaaagtg gaagaatgtt ttcatggtga aatcagtat tcaaatcaa gcgagttcga   | 2880 |
| gactcataat gtccaaatgg gactggagga agtacagaat ataaatcgta gaaattcccc | 2940 |
| ttatagttag accatgaaat caagtgcag caaaatacag gtttcttggt caaacaatac  | 3000 |
| acacctagtt tcagagaata aagaacagac tacacatcct gaactttttg caggaaacaa | 3060 |
| gacccaaaac ttgcatcaca tgcaatatat tccaaataat gtgatcccaa agcaagatct | 3120 |
| tcttcacagg tgctttcaag aacaggagca gaagtcacaa caagcttcag ttctacaggg | 3180 |



|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| atataaaaat agaaaccaag atatgtctgg tcaacaagct gcgcaacttg ctacagcaaag | 3240 |
| gtacttgata cataaccatg caaatgtttt tctgtgcct gaccaggag gaagtcacac    | 3300 |
|                                                                    |      |
| tcagaccctt cccagaaagg aactcaaaa gcatgctgct ctaagggtgc atctcttaca   | 3360 |
| gaagcaagaa cagcagcaaa cacagcaacc ccaactgag tcttgccata gtcagatgca   | 3420 |
| caggccaatt aagggtgaac ctggatgcaa gccacatgcc tgtatgcaca cagcaccacc  | 3480 |
| agaaaacaaa acatggaaaa aggtactaa gcaagagaat ccactgcaa gctgtgataa    | 3540 |
| tgtgcagcaa aagagcatca ttgagacat ggagcagcat ctgaagcagt ttcacgcaa    | 3600 |
| gtcgttattt gaccataagg ctcttactct caaatcacag aagcaagtaa aagttgaaat  | 3660 |
| gtcagggcc a gtcacagttt tgactagaca aaccactgct gcagaacttg atagccacac | 3720 |
|                                                                    |      |
| cccagcttta gagcagcaaa caactcttc agaaaagaca ccaacaaaa gaacagctgc    | 3780 |
| ttctgttctc aataatttta tagagtcacc ttccaaatta ctatatactc ctataaaaaa  | 3840 |
| tttattggat acacctgtca agactcaata tgatttccca tcttgcatg gtgtagagca   | 3900 |
| aattattgaa aaagatgaag gtccttttta taccatcta ggagcaggtc ctaatgtggc   | 3960 |
| agctattaga gaaatcatgg aagaaagggt tggacagaag ggtaagcta ttaggattga   | 4020 |
| aagagtcac tatactggtt aagaaggcaa aagttctcag ggatgtccta ttgctaagt    | 4080 |
| ggtggttcgc agaagcagca gtgaagagaa gctactgtgt ttggtgcggg agcgagctgg  | 4140 |
|                                                                    |      |
| ccacacctgt gaggtgcag tgatttgtat tctcatcctg gtgtgggaag gaatcccgt    | 4200 |
| gtctctggtt gacaaactct actcggagct taccgagacg ctgaggaaat acggcacgt   | 4260 |
| caccaatcgc cgggtgtgct tgaatgaaga gagaacttc gcctgtcagg ggctggatcc   | 4320 |
| agaaacctgt ggtgcctcct tctcttttgg ttgttcatgg agcatgtact acaatggatg  | 4380 |
| taagtttgcc agaagcaaga tccaaggaa gttaagctg cttggggatg acccaaaaga    | 4440 |
| ggaagagaaa ctggagtctc atttgcaaaa cctgtccact cttatggcac caacatataa  | 4500 |
| gaaacttgca cctgatgcat ataataatca gattgaatat gaacacagag caccagagt   | 4560 |
|                                                                    |      |
| ccgtctgggt ctgaaggaag gccgtccatt ctgagggtc actgcatgtt tggacttctg   | 4620 |
| tgctcatgcc cacagagact tgcacaacat gcagaatggc agcacattgg tatgactct   | 4680 |
| cactagagaa gacaatcgag aatttgaggg aaaacctgag gatgagcagc ttcacgttct  | 4740 |
| gcctttatac aaagtctctg acgtggatga gtttgggagt gtggaagctc aggaggagaa  | 4800 |
| aaaacggagt ggtgccattc aggtactgag ttcttttcgg cgaaaagtca ggatgttagc  | 4860 |
| agagccagtc aagacttgcc gacaaaggaa actagaagcc aagaaagctg cagctgaaaa  | 4920 |

gctttcctcc ctggagaaca gctcaataa aaatgaaaag gaaaagtcag ccccatcacg 4980

tacaaaacaa actgaaaacg caagccaggc taaacagttg gcagaacttt tgcgactttc 5040

aggaccagtc atgcagcagt cccagcagcc ccagcctcta cagaagcagc caccacagcc 5100

ccagcagcag cagagacccc agcagcagca gccacatcac cctcagacag agtctgtcaa 5160

ctcttattct gcttctggat ccaccaatcc atacatgaga cggcccaatc cagtttagtcc 5220

ttatccaaac tcttcacaca cttcagatat ctatggaagc accagcccta tgaacttcta 5280

ttccacctca tctcaagctg caggttcata ttgaattct tctaatecca tgaacctta 5340

ccctgggctt ttgaatcaga atacceata tccatcatat caatgcaatg gaaacctatc 5400

agtggaacaac tgctcccat atctgggttc ctattctccc cagctcagc cgatggatct 5460

gtataggtat ccaagccaag accctctgtc taagctcagt ctaccacca tccatacact 5520

ttaccagcca aggtttggaa atagccagag tttacatct aaatacttag gttatggaaa 5580

ccaaaatatg caggagatg gtttcagcag ttgtaccatt agaccaaag tacatcatgt 5640

agggaattg cctccttacc cactcatga gatggatggc cacttcatgg gagccacctc 5700

tagattacca ccaatctga gcaatccaaa catggactat aaaaatggtg aacatcattc 5760

accttctcac ataatccata actacagtgc agctccgggc atgttcaaca gctctcttca 5820

tgccctgcat ctccaaaaca aggagaatga catgctttcc cacacagcta atgggttacc 5880

aaagatgctt ccagctctta accatgatag aactgcttgt gtccaaggag gcttacacaa 5940

attaagtgat gctaattgtc aggaaaagca gccattggca ctatgccagg gtgtggcttc 6000

tggtgcagag gacaacgatg aggtctgttc agacagcgag cagagctttc tggatcctga 6060

cattggggga gtggccgtgg ctccaactca tgggtcaatt ctcatagat gtgcaaagcg 6120

tgagctgcat gccacaacc ctttaaagaa tcccaatagg aatcaccca ccagatctc 6180

cctcgtcttt taccagcata agagcatgaa tgagccaaaa catggcttgg ctctttggga 6240

agccaaaatg gctgaaaaag cccgtgagaa agaggaagag tgtgaaaagt atggcccaga 6300

ctatgtgctt cagaaatccc atggcaaaaa agtgaaacgg gagcctgctg agccacatga 6360

aacttcagag cccacttacc tgcgtttcat caagtctctt gccgaaagga ccatgtccgt 6420

gaccacagac tccacagtaa ctacatctcc atatgccttc actcgggtca cagggcctta 6480

caacagatat atatgatata accccctttt gtgggttacc tcaactgaaa agaccacaac 6540

caacctgtca gtagtatagt tctcatgacg tgggcagtgg ggaaaggtca cagtattcat 6600

gacaaatgtg gtgggaaaaa cctcagctca ccagcaacaa aagaggttat cttacatag 6660

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| cacttaattt tcactggctc ccaagtggc acagatggca tctaggaaaa gaccaaagca  | 6720 |
| ttctatgcaa aaagaagggt gggaagaaag tgttccgcaa ttacatttt taaacactgg  | 6780 |
| ttctattatt ggacgagatg atatgtaaat gtgatcccc cccccgctt acaactctac   | 6840 |
| acatctgtga ccacttttaa taatatcaag ttgcatagt catggaacac aaatcaaaca  | 6900 |
| agtactgtag tattacagt acaggaatct taaaatacca tctggtgctg aatatatgat  | 6960 |
| gtactgaaat actggaatta tggctttttg aaatgcagtt ttactgtaa tcttaacttt  | 7020 |
| tatttatcaa aatagctaca ggaaacatga atagcaggaa aacactgaat ttgtttgat  | 7080 |
|                                                                   |      |
| gttctaagaa atggtgctaa gaaaatggtg tctttaatag ctaaaaattt aatgccttta | 7140 |
| tatcatcaag atgctatcag tgtactccag tgcccttgaa taataggggt accttttcat | 7200 |
| tcaagtttt atcataatta cctattctta cacaagctta gtttttaaaa tgtggacatt  | 7260 |
| ttaaaggcct ctggattttg ctcatccagt gaagtccttg taggacaata aacgtatata | 7320 |
| tgtacatata tacacaaaca tgtatatgtg cacacacatg tatatgtata aatattttaa | 7380 |
| atggtgtttt agaagcactt tgtctacct agctttgaca acttgaacaa tgctaaggta  | 7440 |
| ctgagatgtt taaaaaaca gtttactttc attttagaat gcaaagttga ttttttaag   | 7500 |
|                                                                   |      |
| gaaacaaaga aagcttttaa aatatttttg cttttagcca tgcatctgct gatgagcaat | 7560 |
| tgtgtccatt ttaacacag ccagttaaat ccaccatggg gcttactgga ttcaaggga   | 7620 |
| tacgttagtc cacaaaacat gttttctggt gctcatctca catgctatac tgtaaaacag | 7680 |
| ttttatacaa aattgtatga caagttcatt gctcaaaaat gtacagtttt aagaattttc | 7740 |
| tattaactgc aggtataat tagctgcatg ctgcagactc aacaaagcta gttcactgaa  | 7800 |
| gcctatgcta ttttatggat cataggctct tcagagaact gaatggcagt ctgcctttgt | 7860 |
| gttgataatt atgtacattg tgacgttgc atttcttagc ttaagtgtcc tctttaacaa  | 7920 |
|                                                                   |      |
| gaggattgag cagactgatg cctgcataag atgaataaac agggttagtt ccatgtgaat | 7980 |
| ctgtcagtta aaaagaacaa aaaacaggca gctggtttgc tgtggtggtt taaatcatt  | 8040 |
| aatttgtata aagaagtga agagtgtat agtaaattaa attgtaaaca aaactttttt   | 8100 |
| aatgcaatgc tttagtatt tagtactgta aaaaaattaa atatatacat atatatatat  | 8160 |
| atatatatat atatatatat gagtttgaag cagaattcac atcatgatgg tgctactcag | 8220 |
| cctgctacaa atatatcata atgtgagcta agaattcatt aatgtttga gtgatgttcc  | 8280 |
| tacttgtcat atacctcaac actagtttgg caataggata ttgaactgag agtgaaagca | 8340 |
|                                                                   |      |
| ttgtgtacca tcattttttt ccaagtcctt tttttattg ttaaaaaaaa aagcatacct  | 8400 |
| tttttcaata cttgatttct tagcaagtat aacttgaact tcaacctttt tgttctaaaa | 8460 |
| attcagggat atttcagctc atgctctccc tatgccaaca tgtcacctgt gtttatgtaa | 8520 |

aattgttgta ggtaataaaa tatattcttt gtcagggatt taaccctttt attttgaatc 8580  
ccttctatct tacttgtaaa tgtgctgatg taactaaaac taattttgta aatctgttgg 8640  
ctctttttat tgtaagaaaa agcattttta aagtttgagg aatcttttga ctgtttcaag 8700  
caggaaaaaa aaattacatg aaaatagaat gcactgagtt gataaaggga aaaattgtaa 8760  
  
ggcaggagtt tggcaagtgg ctgttggcca gagacttact tgtaactctc taaatgaagt 8820  
ttttttgatc ctgtaatcac tgaaggtaaa tactccatgt ggacttcctt taaacaggca 8880  
aacacctaca ggtatgggtg gcaacagatt gtacaattac attttggcct aaatacattt 8940  
ttgcttacta gtatttaaaa taaattctta atcagaggag gcctttgggt tttattggtc 9000  
aaatctttgt aagctggctt ttgtcttttt aaaaaatttc ttgaatttgt ggttgtgtcc 9060  
aatttgcaaa catttccaaa aatgtttgct ttgcttaca accacatgat tttaatgttt 9120  
ttgtataacc ataatatcta gcccacaaca ttgattact acatgtgcat tgggtatgtt 9180  
  
gatcatccat tcttaatttt tgatttctgt gtcacctact gtcatttgtt aaactgctgg 9240  
ccaacaagaa caggaagtat agtttggggg gttggggaga gtttacataa ggaagagaag 9300  
aaattgagtg gcatattgta aatatacagat ctataattgt aaatataaaa cctgcctcag 9360  
ttagaatgaa tggaaagcag atctacaatt tgctaataa ggaatatacag gttgactata 9420  
tagccatact tgaaaatgct tctgagtggt gtcaacttta cttgaatgaa tttttcatct 9480  
tgattgacgc acagtgatgt acagttcact tctgaagcta gtggttaact tgtgtaggaa 9540  
acttttgtag tttagacata agataacttc tgtgtgcatt tttctatgct tttttaaaaa 9600  
  
ctagtttcat ttcatattca tgagatgttt ggtttataag atctgaggat ggttataaat 9660  
actgtaagta ttgtaattgt atgaatgcag gttatttgaa agctgtttat tattatatca 9720  
ttcctgataa tgctatgta gtgtttttta taaaatttat atttatttaa tgcactctaa 9780  
aaaaaaaaa aaaaaa 9796  
  
<210> 1359  
<211> 9437  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 1359  
  
aagcagaagg aagcaagatg gctgcccttt aggatttgtt agaaaggaga cccgactgca 60  
actgctggat tgctgcaagg ctgaggacg agaacagaa ttcaactaga gggcagcctt 120  
  
gtggatggcc ccgaagcaag cctgatggaa caggatagaa ccaacctgt tgagggaac 180  
agactaagtc cattcctgat accatcacct cccatttgcc agacagaacc tctggctaca 240

aagctccaga atggaagccc actgcctgag agagctcatc cagaagtaaa tggagacacc 300  
aagtggcact ctttcaaaa ttattatgga ataccctgta tgaagggaag ccagaatagt 360  
cgtgtgagtc ctgactttac acaagaaagt agagggtatt ccaagtgttt gcaaaatgga 420  
ggaataaaac gcacagttag tgaaccttct ctctctgggc tccttcagat caagaaattg 480  
aaacaagacc aaaaggctaa tggagaaaga cgtaacttcg gggtagcca agaaagaaat 540  
  
ccaggtgaaa gcagtcaacc aaatgtctcc gatttgagtg ataagaaaga atctgtgagt 600  
tctgtagccc aagaaaatgc agttaagat ttaccagtt tttcaacaca taactgcagt 660  
gggcctgaaa atccagagct tcagattctg aatgagcagg aggggaaaag tgctaattac 720  
catgacaaga acattgtatt acttaaaaac aaggcagtgc taatgcctaa tgggtctaca 780  
gtttctgcct ctcccgtaga acacacacat ggtgaactcc tggaaaaaac actgtctcaa 840  
tattatccag attgtgttcc cattgcggtg cagaaaacca catctcatat aaatgccatt 900  
aacagtcagg ctactaatga gttgtcctgt gagatcactc acccatcgca tacctcaggg 960  
  
cagatcaatt ccgcacagac ctctaactct gagctgcctc caaagccagc tgcagtgggtg 1020  
agttaggcct gtgatgtga tgatgtgat aatgccagta aactagctgc aatgctaaat 1080  
acctgttctt ttcagaaacc agaacaacta caacaacaaa aatcagtttt tgagatatgc 1140  
ccatctcttg cagaaaataa catccaggga accacaaagc tagcgtctgg tgaagaattc 1200  
tgttcagggt ccagcagcaa ttgcaagct cctgggtggc gctctgaacg gtatttataa 1260  
caaaatgaaa tgaatggtag ttacttcaag caaagctcag tgttactaa ggattccttt 1320  
tctgccacta ccacaccacc accaccatca caattgttc tttctcccc tctctcttt 1380  
  
ccacaggttc ctgagcttcc ttcagaagga aaaagcactc tgaatggtgg agttttagaa 1440  
gaacaccacc actaccccaa ccaagtaac acaacacttt taagggaagt gaaaatagag 1500  
ggtaaacctg aggcaccacc ttcccagagt cctaatecat ctacacatgt atgcagccct 1560  
tctccgatgc tttctgaaag gcctcagaat aattgtgtga acaggaatga catacagact 1620  
gcagggacaa tgactgttcc attgtgttct gagaaaacaa gaccaatgtc agaacacctc 1680  
aagcataacc caccaatttt tggtagcagt ggagagctac aggacaactg ccagcagttg 1740  
atgagaaaca aagagcaaga gattctgaag ggtcgagaca aggagcaaac acgagatctt 1800  
  
gtgcccccaa cacagcacta tctgaaacca ggatggattg aattgaaggc cctcgtttt 1860  
caccaagcgg aatcccatct aaaacgtaat gaggcacac tgccatcaat tcttcagtat 1920  
caaccaatc tctccaatca aatgacctcc aaacaatata ctggaaattc caacatgcct 1980  
ggggggctcc caaggcaagc ttacaccagc aaaacaacac agctggagca caagtcacaa 2040  
atgtaccaag ttgaaatgaa tcaagggcag tccaaggta cagtggacca acatctccag 2100

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ttccaaaaac cctcacacca ggtgcacttc tccaaaacag accatttacc aaaagctcat  | 2160 |
| gtgcagtcac tgtgtggcac tagatttcat tttcaacaaa gagcagattc ccaaactgaa  | 2220 |
|                                                                    |      |
| aaacttatgt cccagtggtt gaaacagcac ttgaatcaac aggtttcaga gactgagcca  | 2280 |
| ttttcaaact cacacctttt gcaacataag cctcataaac aggcagcaca aacacaacca  | 2340 |
| tcccagagtt cacatctccc tcaaaaccag caacagcagc aaaaattaca aataaagaat  | 2400 |
| aaagaggaaa tactccagac ttttcctcac ccccaaagca acaatgatca gcaaagagaa  | 2460 |
| ggatcattct ttggccagac taaagtggaa gaatgttttc atggtgaaaa tcagtattca  | 2520 |
| aaatcaagcg agttcgagac tcataatgtc caaatgggac tggaggaagt acagaatata  | 2580 |
| aatcgtagaa attcccccta tagtcagacc atgaaatcaa gtgcatgcaa aatacaggtt  | 2640 |
|                                                                    |      |
| tcttgttcaa acaatacaca cctagtttca gagaataaag aacagactac acatcctgaa  | 2700 |
| ctttttgcag gaaacaagac ccaaaacttg catcacatgc aatatittcc aaataatgtg  | 2760 |
| atcccaaagc aagatcttct tcacaggtgc tttcaagaac aggagcagaa gtcacaacaa  | 2820 |
| gcttcagttc tacagggata taaaaataga aaccaagata tgtctggtca acaagctgcg  | 2880 |
| caacttgctc agcaaaggta cttgatacat aaccatgcaa atgtttttcc tgtgcctgac  | 2940 |
| cagggaggaa gtcacactca gacctctccc cagaaggaca ctcaaaagca tgctgctcta  | 3000 |
| aggtggcatc tcttacagaa gcaagaacag cagcaaacac agcaacccca aactgagtct  | 3060 |
|                                                                    |      |
| tgccatagtc agatgcacag gccaattaag gtggaacctg gatgcaagcc acatgcctgt  | 3120 |
| atgcacacag caccaccaga aaacaaaaca tggaaaaagg taactaagca agagaatcca  | 3180 |
| cctgcaagct gtgataatgt gcagcaaaag agcatcattg agaccatgga gcagcatctg  | 3240 |
| aagcagtttc acgccaagtc gttatttgac cataaggctc ttactctcaa atcacagaag  | 3300 |
| caagtaaaag ttgaaatgtc agggccagtc acagttttga ctagacaaac cactgctgca  | 3360 |
| gaacttgata gccacacccc agcttttagag cagcaaacaa cttcttcaga aaagacacca | 3420 |
| acaaaaagaa cagctgcttc tgtttcaat aattttatag agtcaccttc caaattacta   | 3480 |
|                                                                    |      |
| gatactccta taaaaaatTT attggataca cctgtcaaga ctcaatatga tttcccatct  | 3540 |
| tgcagatgtg tagagcaaat tattgaaaaa gatgaaggtc ctttttatac ccatctagga  | 3600 |
| gcaggtccta atgtggcagc tattagagaa atcatggaag aaaggttttg acagaagggt  | 3660 |
| aaagctatta ggattgaaag agtcatctat actggtaaag aaggcaaaag ttctcaggga  | 3720 |
| tgtcctattg ctaagtgggt ggttcgcaga agcagcagtg aagagaagct actgtgtttg  | 3780 |
| gtgcgggagc gagctggcca cacctgtgag gctgcagtga ttgtgattct catcctggtg  | 3840 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| tggaaggaa tcccgtgtc tctggctgac aaactctact cggagcttac cgagacgtg     | 3900 |
|                                                                    |      |
| aggaaatacg gcacgtcac caatcgccgg tgtgccttga atgaagagag aacttgcgcc   | 3960 |
| tgtcaggggc tggatccaga aacctgtggt gcctccttct cttttggttg ttcattggagc | 4020 |
| atgtactaca atggatgtaa gtttgccaga agcaagatcc caaggaagtt taagctgctt  | 4080 |
| gggatgacc caaaagagga agagaaactg gagtctcatt tgcaaacct gtccactctt    | 4140 |
| atggcaccaa catataagaa acttgacact gatgcatata ataactcagat tgaatatgaa | 4200 |
| cacagagcac cagagtgccg tctgggtctg aaggaaggcc gtccattctc aggggtcact  | 4260 |
| gcatgtttgg acttctgtgc tcatgcccac agagacttgc acaacatgca gaatggcagc  | 4320 |
|                                                                    |      |
| acattggtat gcactctcac tagagaagac aatcgagaat ttggaggaaa acctgaggat  | 4380 |
| gagcagcttc acgttctgcc tttatacaaa gtctctgacg tggatgagtt tgggagtgtg  | 4440 |
| gaagctcagg aggagaaaaa acggagtgggt gccattcagg tactgagttc ttttcggcga | 4500 |
| aaagttagga tggtagcaga gccagtcaag acttgccgac aaaggaaact agaagccaag  | 4560 |
| aaagctgcag ctgaaaagct ttcctccctg gagaacagct caaataaaaa tgaaaaggaa  | 4620 |
| aagtcagccc catcacgtac aaaacaaact gaaaacgcaa gccaggctaa acagttggca  | 4680 |
| gaacttttgc gactttcagg accagtcatt cagcagctcc agcagcccca gcctctacag  | 4740 |
|                                                                    |      |
| aagcagccac cacagcccca gcagcagcag agaccccgag agcagcagcc acatcacct   | 4800 |
| cagacagagt ctgtcaactc ttattctgct tctggatcca ccaatccata catgagacgg  | 4860 |
| cccaatccag ttagtcttta tccaaactct tcacacactt cagatatcta tggaagcacc  | 4920 |
| agccctatga acttctattc cacctcatct caagctgcag gttcataatt gaattcttct  | 4980 |
| aatcccatga acccttaccg tgggcttttg aatcagaata cccaatatcc atcatatcaa  | 5040 |
| tgcaatggaa acctatcagt ggacaactgc tccccatgc tgggttctta ttctccccag   | 5100 |
| tctcagccga tggatctgta taggtatcca agccaagacc ctctgtctaa gctcagctta  | 5160 |
|                                                                    |      |
| ccacccatcc atacacttta ccagccaagg ttggaaata gccagagttt tacatctaaa   | 5220 |
| tacttaggtt atggaaacca aaatatgcag ggagatggtt tcagcagttg taccattaga  | 5280 |
| ccaaatgtac atcatgtagg gaaattgcct ccttatccca ctcatgagat ggatggccac  | 5340 |
| ttcatgggag ccacctctag attaccaccg aatctgagca atccaaacat ggactataaa  | 5400 |
| aatggtgaac atcattcacc ttctcacata atccataact acagtgcagc tccgggcatg  | 5460 |
| ttcaacagct ctcttcagc cctgcatctc caaaacaagg agaatgacat gctttccac    | 5520 |
| acagctaattg ggttatcaaa gatgcttcca gctcttaacc atgatagaac tgcttgtgtc | 5580 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| caaggaggct tacacaaatt aagtgatgct aatggtcagg aaaagcagcc attggcacta  | 5640 |
| gtccagggtg tggcttctgg tgcagaggac aacgatgagg tctggtcaga cagcgagcag  | 5700 |
| agctttctgg atcctgacat tgggggagtg gccgtggctc caactcatgg gtcaattctc  | 5760 |
| attgagtgtg caaagcgtga gctgcatgcc acaacccctt taaagaatcc caataggaat  | 5820 |
| caccccacca ggatctccct cgtcttttac cagcataaga gcatgaatga gccaaaacat  | 5880 |
| ggcttggctc tttgggaagc caaatggct gaaaaagccc gtgagaaaaga ggaagagtgt  | 5940 |
| gaaaagtatg gccagacta tgtgcctcag aaatcccatg gcaaaaaagt gaaacgggag   | 6000 |
|                                                                    |      |
| cctgctgagc cacatgaaac ttcagagccc acttacctgc gtttcatcaa gtctcttgcc  | 6060 |
| gaaaggacca tgtccgtgac cacagactcc acagtaacta catctccata tgccttcact  | 6120 |
| cgggtcacag ggccttaca cagatatata tgatatcacc cccitttggt ggttacctca   | 6180 |
| cttgaaga ccacaacca cctgtcagta gtatagttct catgacgtgg gcagtgggga     | 6240 |
| aaggtcacag tattcatgac aaatgtgggt ggaacaaacct cagctcacca gcaacaaaag | 6300 |
| aggttatctt accatagcac ttaattttca ctggctccca agtggtcaca gatggcatct  | 6360 |
| aggaaaagac caaagcattc tatgcaaaaa gaaggtgggg aagaaagtgt tccgcaattt  | 6420 |
|                                                                    |      |
| acatttttaa acactgggtc tattattgga cgagatgata tgtaaatgtg atccccccc   | 6480 |
| cccgttaca actctacaca tctgtgacca cttttaataa tatcaagttt gcatagtcac   | 6540 |
| ggaacacaaa tcaacaagt actgtagtat tacagtgaca ggaatcttaa aataccatct   | 6600 |
| ggtgctgaat atatgatgta ctgaaatact ggaattatgg cttttgaaa tgcagttttt   | 6660 |
| actgtaatct taacttttat ttatcaaat agctacagga aacatgaata gcaggaaaac   | 6720 |
| actgaatttg tttggatgtt ctaagaaatg gtgctaagaa aatgggtgtct ttaatagcta | 6780 |
| aaaatttaat gcctttatat catcaagatg ctatcagtgt actccagtgc cttgaataa   | 6840 |
|                                                                    |      |
| taggggtacc ttttcattca agtttttacc ataattacct attcttacac aagcttagtt  | 6900 |
| tttaaatgt ggacatttta aaggcctctg gatcttctc atccagtga gtcctttag      | 6960 |
| gacaataaac gtatatatgt acatatatac acaaacatgt atatgtgcac acacatgtat  | 7020 |
| atgtataaat attttaaatg gtgttttaga agcactttgt ctacctaagc ttgacaact   | 7080 |
| tgaacaatgc taaggtagtg agatgtttta aaaacaagtt tactttcatt ttagaatgca  | 7140 |
| aagttgattt ttttaaggaa acaagaaaag cttttaaat attttgctt ttagccatgc    | 7200 |
| atctgctgat gagcaattgt gtccattttt aacacagcca gttaaatcca ccatggggt   | 7260 |
|                                                                    |      |
| tactggattc aagggaatac gttagtccac aaaacatgtt ttctgggtgt catctcacat  | 7320 |
| gtatactgt aaaacagttt tatacaaat tgtatgacaa gttcattgct caaaaatgta    | 7380 |
| cagttttaag aattttctat taactgcagg taataattag ctgcatgctg cagactcaac  | 7440 |



|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| aaagctagtt cactgaagcc tatgctatit tatggatcat aggcctctca gagaactgaa  | 7500 |
| tggcagtcctg cctttgtgtt gataattatg tacattgtga cgttgtcatt tcttagctta | 7560 |
| agtgtcctct ttaacaagag gattgagcag actgatgcct gcataagatg aataaacagg  | 7620 |
| gttagttcca tgtgaatctg tcagttaaaa agaacaacaaa acaggcagct ggtttgctgt | 7680 |
|                                                                    |      |
| ggtggtttta aatcattaat ttgtataaag aagtgaaga gttgtatagt aaattaaatt   | 7740 |
| gtaaacaaaa cttttttaat gcaatgcttt agtatttttag tactgtaaaa aaattaaata | 7800 |
| tatacatata tatatatata tatatatata tatatatgag ttgaagcag aattcacatc   | 7860 |
| atgatggcgc tactcagcct gctacaaata tatcataatg tgagctaaga attcattaaa  | 7920 |
| tgtttgagtg atgttcctac ttgtcatata cctcaacact agtttggcaa taggatattg  | 7980 |
| aactgagagt gaaagcattg tgtaccatca tttttttcca agtccttttt tttattgtta  | 8040 |
| aaaaaaaaag catacctttt ttcaatactt gatcttcttag caagtataac ttgaacttca | 8100 |
|                                                                    |      |
| acctttttgt tctaaaaatt caggatatt tcagctcatg ctctccctat gccaacatgt   | 8160 |
| cacctgtgtt tatgtaaaat tgtttaggt taataaatat attctttgtc agggatttaa   | 8220 |
| cccttttatt ttgaatccct tctattttac ttgtacatgt gctgatgtaa ctaaaactaa  | 8280 |
| ttttgtaaat ctgttggctc tttttattgt aaagaaaagc attttaaaag tttaggaat   | 8340 |
| cttttgactg tttcaagcag gaaaaaaaaa ttacatgaaa atagaatgca ctgagttgat  | 8400 |
| aaagggaaaa attgtaaggc aggagtttgg caagtggctg ttggccagag acttacttgt  | 8460 |
| aactctctaa atgaagtttt ttgtatcctg taatcactga aggtacatac tccatgtgga  | 8520 |
|                                                                    |      |
| cttcccttaa acaggcaaac acctacaggt atgggtgtgca acagattgta caattacatt | 8580 |
| ttggcctaaa tacatttttg cttactagta tttaaaataa attcttaatc agaggaggcc  | 8640 |
| tttgggtttt atttggtcaaa tctttgtgaa ctggcttttg tctttttaaa aaatttcttg | 8700 |
| aatgtgtggt tgtgtccaat ttgcaaacat ttccaaaaat gtttgctttg cttacaaacc  | 8760 |
| acatgatttt aatgtttttt gtataccata atatctagcc ccaaacattt gattactaca  | 8820 |
| tgtgcattgg tgattttgat catccattct taatatttga tttctgtgtc acctactgtc  | 8880 |
| atttgttaaa ctgctggcca acaagaacag gaagtatagt ttgggggggtt ggggagagtt | 8940 |
|                                                                    |      |
| tacataagga agagaagaaa ttgagtggca tattgtaaat atcagatcta taattgtaaa  | 9000 |
| tataaaacct gccctagtta gaatgaatgg aaagcagatc tacaatttgc taatatagga  | 9060 |
| atatcagggt gactatatag ccatacttga aaatgcttct gagtgggtgtc aactttactt | 9120 |
| gaatgaattt ttcatcttga ttgacgcaca gtgatgtaca gttcatttct gaagctagtg  | 9180 |
| gttaacttgt gtaggaaact tttgcagttt gacactaaga taacttctgt gtgcattttt  | 9240 |
| ctatgctttt ttaaaaacta gtttcatttc attttcatga gatgtttggt ttataagatc  | 9300 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| tgaggatggt tataaatact gtaagtattg taatgttatg aatgcagggtt atttgaaagc | 9360 |
| tgtttattat tatatcattc ctgataatgc tatgtgagtg tttttaataa aatttatatt  | 9420 |
| tatttaaatgc actctaa                                                | 9437 |
| <210> 1360                                                         |      |
| <211> 9289                                                         |      |
| <212> DNA                                                          |      |
| <213> Homo sapiens                                                 |      |
| <400> 1360                                                         |      |
| gtagagaagc agaaggaagc aagatggctg ccttttagga tttgttagaa aggagacccg  | 60   |
| actgcaactg ctggattgct gcaaggctga gggacgagaa cgaggctggc aaacattcag  | 120  |
| cagcacaccc tctcaagatt gtttacttgc ctttgcctct gttgagttac aacgcttgga  | 180  |
| agcaggagat gggctcagca gcagccaata ggacatgata caggaagagc agtaaggagc  | 240  |
| tgagctgctg aattcaacta gagggcagcc ttgtggatgg cccgaagca agcctgatgg   | 300  |
| aacaggatag aaccaacctt gttgagggca acagactaag tccattcctg ataccatcac  | 360  |
| ctcccathtt ccagacagaa cctctggcta caaagctcca gaatggaagc cactgcctg   | 420  |
| agagagctca tccagaagta aatggagaca ccaagtggca ctctttcaaa agttattatg  | 480  |
| gaataccctg tatgaaggga agccagaata gtcgtgtgag tctgacttt acacaagaaa   | 540  |
| gtagagggta ttccaagtgt ttgcaaatg gaggaataaa acgcacagtt agtgaacctt   | 600  |
| ctctctctgg gctccttcag atcaagaaat tgaacaaga ccaaaaggct aatggagaaa   | 660  |
| gacgtaactt cggggtaagc caagaaagaa atccaggtga aagcagtcaa ccaaatgtct  | 720  |
| ccgatttgag tgataagaaa gaatctgtga gttctgtagc ccaagaaaat gcagttaaag  | 780  |
| atttcaccag tttttcaaca cataactgca gtgggcctga aaatccagag cttcagattc  | 840  |
| tgaatgagca ggaggggaaa agtgctaatt accatgacaa gaacattgta ttacttaaaa  | 900  |
| acaaggcagt gctaattgct aatgggtgta cagtttctgc ctcttcctg gaacacacac   | 960  |
| atggtgaact cctggaaaaa aactgtctc aatattatcc agattgtgtt tccattgcgg   | 1020 |
| tcagaaaaac cacatctcac ataatgcc aataacagtca ggctactaat gattgtcct    | 1080 |
| gtgagatcac taccatcag catacctcag ggcagatcaa ttccgcacag acctctaact   | 1140 |
| ctgagctgcc tccaaagcca gctgcagtgg tgagttaggc ctgtgatgct gatgatgctg  | 1200 |
| ataatgccag taaactagct gcaatgctaa atacctgttc ctttcagaaa ccagaacaac  | 1260 |
| tacaacaaca aaaatcagtt tttagatat gccatctcc tcagaaaaat aacatccagg    | 1320 |
| gaaccacaaa gctagcgtct ggtgaagaat tctgttcagg ttccagcagc aatttgcaag  | 1380 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ctcctgggtg cagctctgaa cggtatTTaa aacaaaatga aatgaatggt gcttacttca  | 1440 |
| agcaaagctc agtgttcact aaggattcct tttctgccac taccacacca ccaccacat   | 1500 |
|                                                                    |      |
| cacaattgct tctttctccc cctcctcctc ttcacacaggt tctcagctt ccttcagaag  | 1560 |
| gaaaaagcac tctgaatggt ggagtttttag aagaacacca ccactacccc aaccaaagta | 1620 |
| acacaacact ttttaaggga gtgaaaatag agggtaaacc tgaggcacca ccttcccaga  | 1680 |
| gtcctaate atctacacat gtatgcagcc cttctccgat gctttctgaa aggcctcaga   | 1740 |
| ataattgtgt gaacaggaat gacatacaga ctgcaggac aatgactgtt ccattgtgtt   | 1800 |
| ctgagaaaac aagaccaatg tcagaacacc tcaagcataa cccaccaatt ttggttagca  | 1860 |
| gtggagagct acaggacaac tgccagcagt tgatgagaaa caaagagcaa gagattctga  | 1920 |
|                                                                    |      |
| agggtcgaga caaggagcaa acacgagatc ttgtgcccc aacacagcac tatctgaaac   | 1980 |
| caggatggat tgaattgaag gccctcgtt ttcaccaagc ggaatcccat ctaaaacgta   | 2040 |
| atgaggcatc actgccatca attcttcagt atcaacccaa tctctccaat caaatgacct  | 2100 |
| ccaaacaata cactggaaat tccaacatgc ctggggggct cccaaggcaa gcttacacce  | 2160 |
| agaaaacaac acagctggag cacaagtcac aaatgtacca agttgaaatg aatcaagggc  | 2220 |
| agtccaagg tacagtggag caacatctcc agttccaaa accctcacac cagggtcact    | 2280 |
| tctccaaaac agaccattta caaaagctc atgtgcagtc actgtgtggc actagatttc   | 2340 |
|                                                                    |      |
| attttcaaca aagagcagat tccaaaactg aaaaacttat gtccccagtg ttgaaacagc  | 2400 |
| acttgaatca acaggcttca gagactgagc cattttcaaa ctcacacctt ttgcaacata  | 2460 |
| agcctcataa acaggcagca caaacacaac catcccagag ttcacatctc cctcaaaacc  | 2520 |
| agcaacagca gcaaaaatta caaataaaga ataaagagga aatactccag acttttctc   | 2580 |
| acccccaaag caacaatgat cagcaaagag aaggatcatt ctttgccag actaaagtgg   | 2640 |
| aagaatgttt tcatggtgaa aatcagtatt caaatcaag cgagttcgag actcataatg   | 2700 |
| tccaatggg actggaggaa gtacagaata taaatcgtag aaattcccct tatagtcaga   | 2760 |
|                                                                    |      |
| ccatgaaatc aagtgcagc aaaatacagg tttcttggtc aaacaataca cacctagttt   | 2820 |
| cagagaataa agaacagact acacatcctg aactttttgc aggaacaag acccaaaact   | 2880 |
| tgcatcacat gcaatatTTT ccaataatg tgatccaaa gcaagatctt cttcacaggt    | 2940 |
| gctttcaaga acaggagcag aagtcacaac aagcttcagt tctacaggga tataaaaata  | 3000 |
| gaaaccaaga tatgtctggt caacaagctg cgcaacttgc tcagcaaagg tacttgatac  | 3060 |
| ataacatgc aaatgttttt cctgtgcctg accagggagg aagtcacact cagaccctc    | 3120 |

cccagaagga cactcaaaag catgctgctc taaggtggca tctcttacag aagcaagaac 3180

agcagcaaac acagcaaccc caaactgagt ctggccatag tcagatgcac aggccaatta 3240

aggtggaacc tggatgcaag ccacatgcct gtatgcacac agcaccacca gaaaacaaaa 3300

catggaaaaa ggtaactaag caagagaatc cacctgcaag ctgtgataat gtgcagcaaa 3360

agagcatcat tgagaccatg gagcagcatc tgaagcagtt tcacgccaag tcgtttattg 3420

accataaggc tcttactctc aaatcacaga agcaagtaaa agttgaaatg tcagggccag 3480

tcacagtttt gactagacaa accactgctg cagaacttga tagccacacc ccagctttag 3540

agcagcaaac aacttcttca gaaaagacac caacaaaag aacagctgct tctgtttctca 3600

ataattttat agagtccact tccaaattac tagatactcc tataaaaaat ttattggata 3660

cacctgtcaa gactcaatat gatttcccat ctgacagatg tgtaggtttg gacagaaggg 3720

taaagctatt aggattgaaa gagtcatcta tactggtaaa gaaggcaaaa gttctcaggg 3780

atgtcttatt gctaaagtgg agaacttgcg cctgtcaggg gctggatcca gaaacctgtg 3840

gtgcctcctt ctcttttggg tgttcattga gcatgtacta caatggatgt aagtttgcca 3900

gaagcaagat cccaaggaag tttaagctgc ttggggatga cccaaaagag gaagagaaac 3960

tggagtctca ttgcaaaac ctgtccactc ttatggcacc aacatataag aaacttgcac 4020

ctgatgcata taataatcag attgaatatg aacacagagc accagagtgc cgtctgggtc 4080

tgaaggaagg ccgtccattc tcaggggtca ctgcatgttt ggacttctgt gctcatgccc 4140

acagagactt gcacaacatg cagaatggca gcacattggg atgcactctc actagagaag 4200

acaatcgaga atttggagga aaacctgagg atgagcagct tcacgttctg cttttataca 4260

aagtctctga cgtggatgag tttgggagtg tggaagctca ggaggagaaa aaacggagtg 4320

gtgccattca ggtactgagt tcttttcggc gaaaagtcag gatgttagca gagccagtca 4380

agacttgccg acaaaggaaa ctagaagcca agaaagctgc agctgaaaag ctttctctcc 4440

tggagaacag ctcaataaaa aatgaaaagg aaaagtcagc cccatcacgt acaaaacaaa 4500

ctgaaaacgc aagccaggct aaacagttgg cagaactttt gcgactttca ggaccagtca 4560

tgcagcagtc ccagcagccc cagcctctac agaagcagcc accacagccc cagcagcagc 4620

agagacccca gcagcagcag ccacatcacc ctgagacaga gtctgtcaac tcttattctg 4680

cttctggatc caccaatcca tacatgagac ggeccaatcc agttagtctt tatccaaact 4740

cttcacacac ttcatatc tatggaagca ccagccctat gaacttctat tccacctcat 4800

ctcaagctgc aggttcatat ttgaattctt ctaatcccat gaacccttac cctgggcttt 4860

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| tgaatcagaa tacccaatat ccatcataatc aatgcaatgg aaacctatca gtggacaact | 4920 |
| gctccccata tctgggttcc tattctcccc agtctcagcc gatggatctg tataggtatc  | 4980 |
| caagccaaga cctctgtct aagctcagtc taccacccat ccatacactt taccagccaa   | 5040 |
| ggtttggaaa tagccagagt ttacatctia aatacttagg ttatggaaac caaaatatgc  | 5100 |
| aggagatgg tttcagcagt tgtaccatta gaccaaagt acatcatgta gggaaattgc    | 5160 |
| ctcttatec cactcatgag atggatggcc acttcatggg agccacctct agattaccac   | 5220 |
| ccaatctgag caatccaaac atggactata aaaatgggtga acatcattca ctttctcaca | 5280 |
|                                                                    |      |
| taatccataa ctacagtga gctccgggca tgttcaacag ctctcttcat gccctgcac    | 5340 |
| tccaaaacaa ggagaatgac atgctttccc acacagctaa tgggttatca aagatgcttc  | 5400 |
| cagctcttaa ccatgataga actgcttctg tccaaggagg cttacacaaa ttaagtatg   | 5460 |
| ctaattgtca ggaaaagcag ccaattggcac tagtccaggg tgtggcttct ggtgcagagg | 5520 |
| acaacgatga ggcttggta gacagcgagc agagctttct ggatcctgac attgggggag   | 5580 |
| tggcgtggc tccaactcat gggtaattc tcattgagt tgcaaagcg gagctgcatg      | 5640 |
| ccacaacccc tttaaagaat cccaatagga atcacccac caggatctcc ctctctttt    | 5700 |
|                                                                    |      |
| accagcataa gagcatgaat gagccaaaac atggcttggc tctttgggaa gccaaaatgg  | 5760 |
| ctgaaaaagc ccgtgagaaa gaggaagagt gtgaaaagta tggcccagac tatgtgcctc  | 5820 |
| agaaatccca tggcaaaaaa gtgaaacggg agcctgctga gccacatgaa acttcagagc  | 5880 |
| ccacttacct gcgtttcatc aagtctcttg ccgaaaggac catgtccgtg accacagact  | 5940 |
| ccacagtaac tacatctcca tatgccttca ctgggtcac agggccttac aacagatata   | 6000 |
| tatgatata ccccttttg ttggttacct cacttgaaaa gaccacaacc aacctgtcag    | 6060 |
| tagtatagtt ctcatgacgt gggcagtggg gaaaggtcac agtattcatg acaaatgtgg  | 6120 |
|                                                                    |      |
| tgggaaaaac ctgagtcac cagcaacaaa agaggttatc ttaccatagc acttaatttt   | 6180 |
| cactggctcc caagtggta cagatggcat ctaggaaaag accaaagcat tctatgcaaa   | 6240 |
| aagaagggtg ggaagaaagt gttccgcaat ttacattttt aaacactggt tctattattg  | 6300 |
| gacgagatga tatgtaaatg tgatccccc ccccgetta caactctaca catctgtgac    | 6360 |
| cacttttaat aatatcaagt ttgcatagtc atggaacaca aatcaacaa gtactgtagt   | 6420 |
| attacagtga caggaatctt aaaataccat ctggtgctga atatatgatg tactgaaata  | 6480 |
| ctggaattat ggctttttga aatgcagttt ttactgtaat cttactttt atttatcaaa   | 6540 |
|                                                                    |      |
| atagctacag gaaacatgaa tagcaggaaa aactgaatt tgtttggatg ttctaagaaa   | 6600 |
| tgggtgctaag aaaaatgggt ctttaatagc taaaaattta atgcctttat atcatcaaga | 6660 |
| tgctatcagt gtactccagt gcccttgaat aataggggtta ccttttcatt caagttttta | 6720 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| tcataattac ctattcttac acaagcttag tttttaaaat gtggacattt taaaggcctc  | 6780 |
| tggattttgc tcatccagtg aagtccttgi aggacaataa acgtatatat gtacatatat  | 6840 |
| acacaaacat gtatatgtgc acacacatgt atatgtataa atattttaaa tgggtgttta  | 6900 |
| gaagcacttt gtctacctaa gctttgacaa cttgaacaat gctaaggtag tgagatgttt  | 6960 |
|                                                                    |      |
| aaaaaacaag tttactttca ttttagaatg caaagttagt tttttaagg aaacaaagaa   | 7020 |
| agcttttaaa atatttttgc ttttagccat gcatctgctg atgagcaatt gtgtccattt  | 7080 |
| ttaacacagc cagttaaac caccatgggg ctactggat tcaagggaat acgttagtcc    | 7140 |
| acaaaacatg ttttctgggtg ctcatctcac atgctatact gtaaaacagt tttatacaaa | 7200 |
| attgtatgac aagttcattg ctcaaaaatg tacagtttta agaattttct attaactgca  | 7260 |
| ggtaataatt agctgcatgc tgcagactca acaaagctag ttactgaag cctatgctat   | 7320 |
| tttatggatc ataggctctt cagagaactg aatggcagtc tgcctttgtg ttgataatta  | 7380 |
|                                                                    |      |
| tgtacattgt gacgttgta tttcttagct taagtgtcct ctttaacaag aggattgagc   | 7440 |
| agactgatgc ctgcataaga tgaataaaca gggttagttc catgtgaatc tgtcagttaa  | 7500 |
| aaagaaacaa aaacaggcag ctggtttgct gtggtggttt taaatcatta atttgtataa  | 7560 |
| agaagtgaag gagttgtata gtaaatataa ttgtaacaa aactttttta atgcaatgct   | 7620 |
| ttagtatattt agtactgtaa aaaaattaaa tatatacata tatatatata tatatatata | 7680 |
| tatatatatg agtttgaagc agaattcaca tcatgatggt gctactcagc ctgtacaaa   | 7740 |
| tatatcataa tgtgagctaa gaattcatta aatgtttgag tgatgttcct acttgtcata  | 7800 |
|                                                                    |      |
| tacctcaaca ctagtttggc aataggatat tgaactgaga gtgaaagcat tgtgtacat   | 7860 |
| catttttttc caagtccttt tttttattgt taaaaaaaa agcatacctt tttcaatac    | 7920 |
| ttgatttctt agcaagtata acttgaactt caaccttttt gttctaaaaa ttcagggata  | 7980 |
| tttcagctca tgcctcctct atgccaacat gtcacctgtg tttatgtaaa attgtttag   | 8040 |
| gttaataaat atattctttg tcagggattt aaccttttta ttttgaatcc cttctatttt  | 8100 |
| acttgtacat gtgctgatgt aactaaaact aattttgtaa atctgttggc tctttttatt  | 8160 |
| gtaaagaaaa gcatttttaa agtttgagga atcttttgac tgtttcaagc aggaaaaaaa  | 8220 |
|                                                                    |      |
| aattacatga aaatagaatg cactgagttg ataaaggga aaattgtaag gcaggagttt   | 8280 |
| ggcaagtggc tgttggccag agacttactt gtaactctct aaatgaagtt tttttgatcc  | 8340 |
| tgtaatcact gaaggtagat actccatgtg gacttccctt aaacaggcaa acacctacag  | 8400 |
| glatggtgtg caacagattg tacaattaca ttttggccta aatacatattt tgcttactag | 8460 |
| tattttaaatt aaattcttaa tcagaggagg cctttgggtt ttatttgtca aatctttgta | 8520 |
| agctggcctt tgccttttta aaaaatttct tgaatttgtg gtttgttcca atttgcaaac  | 8580 |

atttccaaaa atgtttgctt tgcttacaaa ccacatgatt ttaatgtttt ttgtatacca 8640

taatatctag ccccaaacat ttgattacta catgtgcatt ggtgattttg atcatccatt 8700

cttaatatTT gatttctgtg tcacctactg tcatttgtta aactgctggc caacaagaac 8760

aggaagtata gtttgggggg ttggggagag ttacataag gaagagaaga aattgagtgg 8820

catattgtaa atatcagatc tataattgta aatataaaac ctgcctcagt tagaatgaat 8880

ggaaagcaga tctacaattt gctaatatag gaatatcagg ttgactatat agccatactt 8940

gaaaatgctt ctgagtgggtg tcaactttac ttgaatgaat tttcatctt gattgacgca 9000

cagtgatgta cagttcactt ctgaagctag tggttaactt gtgtaggaaa cttttgcagt 9060

ttgacactaa gataacttct gtgtgcattt ttctatgctt ttttaaaaac tagtttcatt 9120

tcattttcat gagatgtttg gtttataaga tctgaggatg gttataaata ctgtaagtat 9180

tgtaatgtta tgaatgcagg ttatttgaaa gctgtttatt attatatcat tcctgataat 9240

gctatgtgag tgtttttaat aaaatttata ttattttaat gcactctaa 9289

<210> 1361

<211> 9236

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1361

aaacagaagg tgggccgggg cggggagaaa cagaactcgg tcaatttccc agtttgcgg 60

gtctttaaaa atacaggccc ctaaagcact aaggcatgc cctcggtgaa acaggggagc 120

gcttctgctg aatgagatta aagcgacaga aaagggaaag gagagcgagg gcaacgggat 180

ctaaaggag atagagacgc gggcctctga gggctggcaa acattcagca gcacaccctc 240

tcaagattgt ttacttgctt ttgctcctgt tgagttacaa cgcttggaag caggagatgg 300

gctcagcagc agccaatagg acatgatcca ggaagagcag taagggactg agctgctgaa 360

ttcaactaga gggcagcctt gtggatggcc ccgaagcaag cctgatggaa caggatagaa 420

ccaacatgt tgagggaac agactaagtc cattcctgat accatcacct cccatttgc 480

agacagaacc tctggctaca aagctccaga atggaagccc actgcctgag agagctcatc 540

cagaagtaaa tggagacacc aagtggcact ctttcaaaag ttattatgga ataccctgta 600

tgaagggaag ccagaatagt cgtgtgagtc ctgactttac acaagaaagt agagggtatt 660

ccaagtgtt gcaaaatgga ggaataaaac gcacagttag tgaaccttct ctctctgggc 720

tccttcagat caagaaatg aaacaagacc aaaaggctaa tggagaaaga cgtaacttcg 780

gggtaagcca agaaagaaat ccaggtgaaa gcagtcaacc aaatgtctcc gatttgagtg 840

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ataagaaaga atctgtgagt tctgtagccc aagaaaatgc agttaaagat ttcaccagtt  | 900  |
| tttcaacaca taactgcagt gggcctgaaa atccagagct tcagattctg aatgagcagg  | 960  |
| aggggaaaag tgctaattac catgacaaga acattgtatt acttaaaaac aaggcagtgc  | 1020 |
| taatgcctaa tgggtgtaca gtttctgcct ctcccggtga acacacacat ggtgaactcc  | 1080 |
| tggaaaaaac actgtctcaa tattatccag attgtgtttc cattgcggtg cagaaaacca  | 1140 |
| catctcacat aaatgccatt aacagtcagg ctactaatga gttgtcctgt gagatcactc  | 1200 |
| acccatcgca tacctcaggg cagatcaatt ccgcacagac ctctaactct gagctgcctc  | 1260 |
| caaagccagc tgcagtgggt agtgaggcct gtgatgctga tgatgctgat aatgccagta  | 1320 |
| aactagctgc aatgctaata acctgttcct ttcagaaacc agaacaacta caacaacaaa  | 1380 |
| aatcagtttt tgagataatgc ccatctcctg cagaaaataa catccaggga accacaaagc | 1440 |
| tagcgtctgg tgaagaattc tgttcagggt ccagcagcaa tttgcaagct cctgggtggca | 1500 |
| gctctgaacg gtatttaaaa caaaatgaaa tgaatgggtc ttacttcaag caaagctcag  | 1560 |
| tgttactaa ggattccttt tctgccacta ccacaccacc accaccatca caattgcttc   | 1620 |
| tttctcccc tctctctctt ccacagggtc ctgagcttcc ttcagaagga aaaagcactc   | 1680 |
| tgaatgggtg agttttagaa gaacaccacc actaccccaa ccaaagtaac acaacacttt  | 1740 |
| taagggaagt gaaaatagag ggtaaacctg aggcaccacc ttcccagagt cctaattcat  | 1800 |
| ctacacatgt atgcagccct tctccgatgc tttctgaaag gcctcagaat aatttgttga  | 1860 |
| acaggaatga catacagact gcagggacaa tgactgttcc atttgtttct gagaaaacaa  | 1920 |
| gaccaatgtc agaacacctc aagcataacc caccaatfff tggtagcagt ggagagctac  | 1980 |
| aggacaactg ccagcagttg atgagaaaca aagagcaaga gattctgaag ggtcgagaca  | 2040 |
| aggagcaaac acgagatctt gtgcccccaa cacagcacta tctgaaacca ggatggattg  | 2100 |
| aattgaaggc cctcgtttt caccaagcgg aatcccatct aaaacgtaat gaggcacac    | 2160 |
| tgccatcaat tcttcaglat caaccaatc tctccaatca aatgacctcc aaacaataca   | 2220 |
| ctggaaattc caacatgcct ggggggctcc caaggcaagc ttacaccag aaaacaacac   | 2280 |
| agctggagca caagtcacaa atgtaccaag ttgaaatgaa tcaagggcag tccaaggta   | 2340 |
| cagtggacca acatctccag ttccaaaaac cctcacacca ggtgcacttc tccaaaacag  | 2400 |
| accatttacc aaaagctcat gtgcagtcac tgtgtggcac tagatttcat tttcaacaaa  | 2460 |
| gagcagattc ccaaactgaa aaacttatgt cccagtggt gaaacagcac ttgaatcaac   | 2520 |
| aggcttcaga gactgagcca ttttcaaact cacacctttt gcaacataag cctcataaac  | 2580 |



|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| aggcagcaca aacacaacca tcccagagtt cacatctccc tcaaaaccag caacagcagc  | 2640 |
|                                                                    |      |
| aaaaattaca aataaagaat aaagaggaaa tactccagac ttttcctcac ccccaaagca  | 2700 |
| acaatgatca gcaaagagaa ggatcattct ttggccagac taaagtggaa gaatgttttc  | 2760 |
| atggtgaaaa tcagtattca aaatcaagcg agttcgagac tcataatgtc caaatgggac  | 2820 |
| tggaggaagt acagaatata aatcgtagaa attccctta tagtcagacc atgaaatcaa   | 2880 |
| gtgcatgcaa aatacaggtt tcttgttcaa acaatacaca cctagtttca gagaataaag  | 2940 |
| aacagactac acatcctgaa ctttttgcag gaaacaagac caaaacttg catcacatgc   | 3000 |
| aatattttcc aaataatgtg atcccaaagc aagatcttct tcacaggtgc tttcaagaac  | 3060 |
|                                                                    |      |
| aggagcagaa gtcacaacaa gcttcagttc tacagggata taaaaataga aaccaagata  | 3120 |
| tgtctggtca acaagctgcg caacttgctc agcaaaggta cttgatacat aacctgcaa   | 3180 |
| atgtttttcc tgtgcctgac caggaggagaa gtcacactca gaccctccc cagaaggaca  | 3240 |
| ctcaaaagca tgtcgtctca aggtggcatc tcttacagaa gcaagaacag cagcaaacac  | 3300 |
| agcaacccca aactgagctc tgccatagtc agatgcacag gccaattaag gtggaacctg  | 3360 |
| gatgcaagcc acatgcctgt atgcacacag caccaccaga aaacaaaaca tggaaaaagg  | 3420 |
| taactaagca agagaatcca cctgcaagct gtgataatgt gcagcaaaag agcatcattg  | 3480 |
|                                                                    |      |
| agaccatgga gcagcatctg aagcagtttc acgccaagtc gttatttgac cataaggctc  | 3540 |
| ttactctcaa atcacagaag caagtaaaag ttgaaatgtc agggccagtc acagttttga  | 3600 |
| ctagacaaac cactgctgca gaacttgata gccacacccc agcttttagag cagcaaacaa | 3660 |
| cttcttcaga aaagacacca accaaaagaa cagctgcttc tgttctcaat aattttatag  | 3720 |
| agtcaccttc caaattacta gatactctta taaaaaattt attggataca cctgtcaaga  | 3780 |
| ctcaatatga tttcccatct tgcagatgtg taggtaagtg ccagaaatgt actgagacac  | 3840 |
| atggcgttta tccagaatta gcaaatitat cttcagatat gggattttcc ttcttttttt  | 3900 |
|                                                                    |      |
| aaatcttgag tctggcagca atttgtaaag gctcataaaa atctgaagct tacatttttt  | 3960 |
| gtcaagttac cgatgcttgt gtcttgtgaa agagaacttc acttacatgc agtttttcca  | 4020 |
| aaagaattaa ataatcgtgc atgtttattt ttccctctct tcagatcctg taaaatttga  | 4080 |
| atgtatctgt tttagatcaa ttgcctatt tagctctttg tatattatct cctggagaga   | 4140 |
| cagctaggca gcaaaaaaac aatctattaa aatgagaaaa taacgaccat aggcagtcta  | 4200 |
| atgtacgaac tttaaattatt tttaattca aggtaaaata tattagtttc acaagatttc  | 4260 |
| tggctaatag ggaaattatt atcttcagtc ttcatgagtt gggggaaatg ataatgctga  | 4320 |

cactcttagt gctcctaaag ttctcttttc tccatttata catttggaat gttgtgattt 4380  
 atattcattt tgattccctt ttctctaaaa ttcatctttt ttgattaaaa aatatgatac 4440  
 aggcatacct cagagatatt gtgggtttgg ctccatacca caataaaatg aatattacaa 4500  
 taaagcaagt tgtaaggact ttttggtttc tcaactgtatg taaaagttat ttataacta 4560  
 tactgtaaca tactaagtg gcaatagcat tgtgtctaaa aaatatatac tttaaaaata 4620  
 atttattgtt aaaaaaatgc caacaattat ctgggccttt agtgagtgtt aatctttttg 4680  
 ctggtggagg gtcgtgcttc agtatgtatc gctgtggact gatcatgggtg gtagttgctg 4740  
  
 aaggttgctg ggatggctgt gtgtgtggca atttcttaaa ataagacaac agtgaagtgc 4800  
 tgtatcaatt gatttttcca ttacacaaaag atttctctgt agcatgcaat gctgtttgat 4860  
 agcatttaac ccacagcaga atttctttga aaattggact cagtcctctc aaactgtgct 4920  
 gctgctttat caactaagtt tttgtaattt tctgaatcct ttgttgtcat ttcagcagtt 4980  
 tacagcatct tcattggaag tatattccat ctcaaacatt cttgtttcat ccataagaag 5040  
 caacttctta tcaagttttt tcatgacatt gcagtaactc agcccatctc tcaggctcta 5100  
 ctctaatte tggttctctt gctacatctc cctcatctgc agtgacctct ccacggaagt 5160  
  
 ctgaaactcc tcaaagtaat ccatgagggt tggaatcaac ttctaaactc ctgttaatgt 5220  
 tgatatattg accccctccc atgaattatg aatgttctta ataacttcta aatggtgata 5280  
 cctttccaga aggttttcaa tgtactttgc ccggatccat cagaagacta tcttggcagc 5340  
 tgtagactaa caatatattt cttaaatgat aagacttgaa agtcaaaagt actccttaat 5400  
 ccataggctg cagaatcaat gttgtattaa caggcacgaa aacagcatta atcttgtgca 5460  
 tctccatcgg agctcttggg tgactagggt ccttgagcag taatatattg aaaggaggtt 5520  
 ttggttttgt tttttgtttt tttttttgt tttttagcag taagtctcaa cactgggctt 5580  
  
 aaaatattca gtaaaactatg ttgtaaaaag atgtgttatc atccagactt tgttgttcca 5640  
 ttactctaca caagcagggt acacttagca taattcttaa gggccttgga attttcagaa 5700  
 tggtaaatga gtatgggctt caacttaaaa tcatcaactg cattagcctg taacaagaga 5760  
 gtcagcctgt cctttgaagc aaggcattga cttctatcta tgaaagtctt agatggcacc 5820  
 ttgtttcaat agtaggctgt ttagtacagc caccttcac agtgatctta gctagatctt 5880  
 ctgcataact tgcgcagct tctacatcag cacttgcctc ctcacctgt ccttttatgt 5940  
 tatagagaca gctgcgcttc ttaaaactta taaaccaact tctgctagct tccaacttct 6000  
  
 cttctgcagc ttctctatc tcttcataga actgaaggga gtcaaggcct tgctctggat 6060  
 taagctttgg cttaaggaat gttgtggctg acgtgatctt ctatccagac cactaaagcg 6120  
 ctctccatat cagcaataag gccgttttgc ttctttacct ttcatgtgtt cactggagta 6180

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| atttccttca agaatttttc ctttacattc acaacttggc taactggcat gcaaggccta  | 6240 |
| gctttcagcc tgtcttggct tttagcatgc ctctctact tagctcgtca tatctagctt   | 6300 |
| ttgatttaaa gtggcaggca tacaactctt cctttcactt gaacacttag aggccactgt  | 6360 |
| agggttatta attggcctaa ttccaatatt gttgtgtttt agggaaataga gaggcccagg | 6420 |
|                                                                    |      |
| gagagggaga gagcccaaac ggctgggtga tagagcaggc agaatgcaca caacatttat  | 6480 |
| cagattatgt ttgcaccatt taccagatta tgggtacggg ttgtggcacc ccccaaaaat  | 6540 |
| tagaatagta acatcaaaga tcactgatca cagatcgcca taacataaat aataataaac  | 6600 |
| tttaaaatac tgtgagaatt accaaaatgt gatacagaga catgaagtga gcacatgctg  | 6660 |
| ttgaaaaaaa tgacactgat agacatactt aacacgtggg attgccacaa accttcagtt  | 6720 |
| tgtaaaagtc acagtaactg tgactcacia aagaacaaag cacaataaaa cgaggtagtc  | 6780 |
| ctgtattttt aaaaaaagct ttttgttaaa attcaggata tgtaataggt ctgtaggaat  | 6840 |
|                                                                    |      |
| agtgaatat ttttgcigat ggatgtagat atatacgtgg atagagatga agatcttaat   | 6900 |
| tatagctatg cagcatagat ttagtcaaag acatttgaaa agacaaatgt taaattagt   | 6960 |
| tggctaataa cctaccctg ccatgttttc cctcttgcaa tgagataccc cacactgtgt   | 7020 |
| agaaggatgg agggaggact cctactgtcc ctctttgcgt gtggttatta agttgcctca  | 7080 |
| ctgggctaaa acaccacaca tctcatagat aatatttggg aagttgtaat cgtcttcact  | 7140 |
| cttctcttat caccacccc tatcttccca cttttccatc tttgttggtt tgcaacagcc   | 7200 |
| ccttcttttt gcctgactct ccaggatttt ctctcatcat aaattgttct aaagtacata  | 7260 |
|                                                                    |      |
| ctaatatggg tctggattga ctattcttat ttgcaaaaca gcaattaaat gttataggga  | 7320 |
| agtaggaaga aaaaggggta tccttgacaa taaaccaagc aatattctgg gggtaggata  | 7380 |
| gagcaggaaa ttttattttt aatcttttaa aatccaagta ataggtaggc ttccagttag  | 7440 |
| ctttaaatgt ttttttttc cagctcaaaa aattggattg tagttgatac tacatataat   | 7500 |
| acattctaat tccctcactg tattctttgt ttagtttcat ttatttggtt taaaataatt  | 7560 |
| ttttatccca tatctgaaat gtaatatatt ttatccaac aaccagcatg tacatatact   | 7620 |
| taattatgtg gcacattttc taatagatca gtccatcaat ctactcattt taaagaaaaa  | 7680 |
|                                                                    |      |
| aaaattttaa agtcactttt agagccctta atgtgtagtt gggggttaag ctttgtggat  | 7740 |
| gtagccttta tatttagtat aattgaggtc taaaataata atcttctatt atctcaacag  | 7800 |
| agcaaattat tgaaaaagat gaaggtcctt ttataccca tctaggagca ggtcctaag    | 7860 |
| tggcagctat tagagaaatc atggaagaaa ggtaattaac gcaaaggcac agggcagatt  | 7920 |
| aacgtttatc cttttgtata tgtcagaatt ttccagcct tcacacacaa agcagtaaac   | 7980 |
| aattgtaaat tgagtaatta ttagtaggct tagctattct aggggttgcca acactacaca | 8040 |

ctgtgctatt caccagagag tcacaatatt tgacaggact aatagtctgc tagctggcac 8100

aggctgcccc ctttgcgatg gatgccagaa aaccaggca tgaacaggaa tcggccagcc 8160

aggctgccag ccacaaggta ctggcacagg ctccaacgag aggtcccact ctggctttcc 8220

cacctgataa taaagtgtca aagcagaaag actggtaaag tgtggtataa gaaaagaacc 8280

actgaattaa attcacctag tgttgcaaat gactacttat ctctaagttt tcttttacca 8340

taaaaagaga gcaagtgtga tatgttgaat agaaagagaa acatactatt tacagctgcc 8400

tttttttttt tttttcgcta tcaatcacag gtatacaagt acttgccttt actcctgcat 8460

gtagaagact cttatgagcg agataatgca gagaaggcct ttcataataa tttatacagc 8520

tctgagctgt tcttcttcta gggcgccttt tcattaagag gtaggcagta ttattattaa 8580

agtacttagg atacattggg gcagctagga catattcagt atcattcttg ctccatttcc 8640

aaattattca tttctaaatt agcatgtaga agttactaa ataactatct agtggcctgg 8700

cagaaatagt gaatttcctt aagtcgcctt tttttgttgt tttttgttt tgttttttaa 8760

acaagcagta ggtggtgctt tggtcataag ggaagatata gtctatttct aggactattc 8820

catattttcc atgtggctgg atactaacta tttgccagcc tccttttcta aattgtgaga 8880

cattcttgga ggaacagttc taactaaaat ctattatgac tccccaagtt ttaaaatagc 8940

taaatttagt aagggaaaaa atagtttatg ttttagaaga ctgaacttag caaactaacc 9000

tgaattttgt gctttgtgaa attttatatt gaaatgagct ttccatttt caccacatg 9060

taatttataa aatagttcat tacaattatc tgtacatttt gatattgagg aaaaacaagg 9120

cttaaaaacc attatccagt ttgcttggcg tagacctgtt taaaaataa taaaccgttc 9180

atttctcagg atgtggctat agaataaagt tatgctcaaa tgttcaaata tttaaa 9236

<210> 1362

<211> 5969

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1362

tcaggctcta ctctaatc tggttctctt gctacatctc cctcatctgc agtgacctct 60

ccacggaagt ctgaactcc tcaaaagcaa attattgaaa aagatgaagg tcctttttat 120

acccatctag gagcaggctc taatgtggca gctattagag aaatcatgga agaaaggttt 180

ggacagaagg gtaaagctat taggattgaa agagtcactc atactggtaa agaaggcaaa 240

agttctcagg gatgtccat tgctaagtgg gtggttcgca gaagcagcag tgaagagaag 300

ctactgtgtt tggcgcggga gcgagctggc cacacctgtg aggctgcagt gatttgtatt 360

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| ctcatcctgg tgtgggaagg aatcccgtg tctctggctg acaaactcta ctcgagctt   | 420  |
| accgagacgc tgaggaaata cggcacgctc accaatcgcc ggtgtgcctt gaatgaagag | 480  |
|                                                                   |      |
| agaacttgcg cctgtcaggg gctggatcca gaaacctgtg gtgcctcctt ctcttttgg  | 540  |
| tgttcatgga gcatgtacta caatggatgt aagtttgcca gaagcaagat cccaaggaag | 600  |
| tttaagctgc ttggggatga cccaaaagag gaagagaaac tggagtctca ttgcaaaac  | 660  |
| ctgtccactc ttatggcacc aacatataag aaacttgac ctgatgcata taataatcag  | 720  |
| attgaatatg aacacagagc accagagtgc cgtctgggtc tgaaggaagg ccgtccattc | 780  |
| tcaggggtca ctgcatgttt ggacttctgt gctcatgccc acagagactt gcacaacatg | 840  |
| cagaatggca gcacattggg atgcactctc actagagaag acaatcgaga atttgagga  | 900  |
|                                                                   |      |
| aaacctgagg atgagcagct tcacgttctg cctttatata aagtctctga cgtggatgag | 960  |
| tttgggagtg tggaagctca ggaggagaaa aaacggagtg gtgccattca ggtactgagt | 1020 |
| tcttttcggc gaaaagtcag gatgttagca gagccagtca agacttgccg acaaaggaaa | 1080 |
| ctagaagcca agaaagctgc agctgaaaag ctttctccc tggagaacag ctcaaataaa  | 1140 |
| aatgaaaagg aaaagtcagc cccatcacgt acaaaacaaa ctgaaaacgc aagccaggct | 1200 |
| aaacagttgg cagaactttt gcgactttca ggaccagtca tgcagcagtc ccagcagccc | 1260 |
| cagcctctac agaagcagcc accacagccc cagcagcagc agagacccca gcagcagcag | 1320 |
|                                                                   |      |
| ccacatcacc ctgagacaga gtctgtcaac tcttattctg cttctggatc caccaatcca | 1380 |
| tacatgagac ggcccaatcc agttagtcct tatccaaact cttcacacac ttcagatata | 1440 |
| tatggaagca ccagccctat gaacttctat tccacctcat ctcaagctgc aggttcatat | 1500 |
| ttgaattctt ctaatcccat gaacccttac cctgggcttt tgaatcagaa tacccaatat | 1560 |
| ccatcatata aatgcaatgg aaacctatca gtggacaact gctccccata tctgggttcc | 1620 |
| tattctcccc agtctcagcc gatggatctg tataggtatc caagccaaga cctctgtct  | 1680 |
| aagctcagtc taccacccat ccatacactt taccagccaa ggtttggaaa tagccagagt | 1740 |
|                                                                   |      |
| tttacatcta aatacttagg ttatggaaac caaaatatgc agggagatgg tttcagcagt | 1800 |
| tgtaccatta gaccaaagt acatcatgta gggaaattgc ctcttatcc cactcatgag   | 1860 |
| atggatggcc acttcatggg agccacctct agattaccac ccaatctgag caatccaaac | 1920 |
| atggactata aaaaatggta acatcattca cttctcaca taatccataa ctacagtga   | 1980 |
| gtccgggca tgttcaacag ctctcttcat gcctgcatc tccaaaacaa ggagaatgac   | 2040 |
| atgctttccc acacagctaa tgggttatca aagatgcttc cagctcttaa ccatgataga | 2100 |

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| actgcttgtg tccaaggagg cttacacaaa ttaagtgatg ctaatggtca ggaaaagcag | 2160 |
|                                                                   |      |
| ccattggcac tagtccaggg tgtggcttct ggtgcagagg acaacgatga ggtctggtca | 2220 |
| gacagcgagc agagctttct ggatcctgac attgggggag tggccgtggc tccaactcat | 2280 |
| gggtcaattc tcattgagtg tgcaaagcgt gagctgcatg ccacaacccc tttaaagaat | 2340 |
| cccaatagga atcacccac caggatctcc ctgctctttt accagcataa gagcatgaat  | 2400 |
| gagccaaaac atggcttggc tctttgggaa gccaaaatgg ctgaaaaagc ccgtgagaaa | 2460 |
| gaggaagagt gtgaaaagta tggcccagac tatgtgcctc agaaatcca tggcaaaaaa  | 2520 |
| gtgaaacggg agcctgctga gccacatgaa acttcagagc ccacttacct gcgtttcatc | 2580 |
|                                                                   |      |
| aagtctcttg ccgaaaggac catgtccgtg accacagact ccacagtaac tacatctcca | 2640 |
| tatgccttca ctcggtcac agggccttac aacagatata tatgatatca ccccttttg   | 2700 |
| ttggttacct cacttgaana gaccacaacc aacctgtcag tagtatagtt ctcatgacgt | 2760 |
| gggcagtggg gaaaggcac agtattcatg acaaatgtgg tgggaaaaac ctgagctcac  | 2820 |
| cagcaacaaa agaggttatc ttacatagc acttaatttt cactggctcc caagtggta   | 2880 |
| cagatggcat ctaggaaaag accaaagcat tctatgcaa aagaaggagg ggaagaaagt  | 2940 |
| gttccgcaat ttacattttt aaacactggi tctattattg gacgagatga tatgtaaatg | 3000 |
|                                                                   |      |
| tgatccccc ccccgctta caactctaca catctgtgac cacttttaat aatatcaagt   | 3060 |
| ttgcatagtc atggaacaca aatcaaaca gtactgtagt attacagtga caggaatctt  | 3120 |
| aaaataccat ctggtgctga atatatgatg tactgaaata ctggaattat ggctttttga | 3180 |
| aatgcagttt ttactgtaat cttaactttt atttatcaaa atagctacag gaaacatgaa | 3240 |
| tagcaggaaa aactgaatt tgtttggatg ttctaagaaa tggtgctaag aaaatggtgt  | 3300 |
| ctttaatagc taaaaattta atgcctttat atcatcaaga tgctatcagt gtactccagt | 3360 |
| gcccttgaat aataggggta ccttttcatt caagttttta tcataattac ctattcttac | 3420 |
|                                                                   |      |
| acaagcttag tttttaaaat gtggacattt taaaggcctc tggattttgc tcatccagtg | 3480 |
| aagtccttgt aggacaataa acgtatatat gtacatatat acacaacat gtatatgtgc  | 3540 |
| acacacatgt atatgtataa atattttaaa tgggtgttta gaagcacttt gtctacctaa | 3600 |
| gctttgacaa ctggaacaat gctaaggtag tgagatgttt aaaaaacaag ttactttca  | 3660 |
| ttttagaatg caaagttgat tttttaagg aaacaaagaa agcttttaaa atatttttgc  | 3720 |
| ttttagccat gcactgctg atgagcaatt gtgtccattt ttaacacagc cagttaaatc  | 3780 |
| caccatgggg cttactggat tcaagggaat acgttagtcc aaaaaacatg ttttctggtg | 3840 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ctcatctcac atgctatact gtaaaacagt ttatatacaa attgtatgac aagttcattg  | 3900 |
| ctcaaaaatg tacagtttta agaattttct attaactgca ggtaataatt agctgcatgc  | 3960 |
| tgcagactca acaaagctag ttactgaag cctatgctat ttatggatc ataggctctt    | 4020 |
| cagagaactg aatggcagtc tgcctttgtg ttgataatta tgtacattgt gacgttgtca  | 4080 |
| tttcttagct taagtgtcct ctttaacaag aggattgagc agactgatgc ctgcataaga  | 4140 |
| tgaataaaca gggttagttc catgtgaatc tgtcagttaa aaagaaaca aaacaggcag   | 4200 |
| ctggtttgct gtggtggttt taaatcattt atttgtataa agaagtgaag gagttgtata  | 4260 |
|                                                                    |      |
| gtaaattaaa ttgtaaaca aactttttta atgcaatgct ttagtatttt agtactgtaa   | 4320 |
| aaaaattaaa tatatacata tatatatata tatatatata tatatatatg agtttgaagc  | 4380 |
| agaattcaca tcatgatggt gctactcagc ctgctacaaa tatatcataa tgtgagctaa  | 4440 |
| gaattcatta aatgtttgag tgatgttctt acttgtcata tacctcaaca ctagtttggc  | 4500 |
| aataggatat tgaactgaga gtgaaagcat tgtgtacat catttttttc caagtccttt   | 4560 |
| tttttattgt taaaaaaaa agcatacctt ttttcaatac ttgatttctt agcaagtata   | 4620 |
| acttgaactt caaccttttt gtcttaaaaa ttcaggagata tttcagctca tgctctccct | 4680 |
|                                                                    |      |
| atgccaacat gtcacctgtg ttatgtaaa attgtttag gttaataaat atattctttg    | 4740 |
| tcagggattt aaccttttta ttttgaatcc cttctatttt acttgtacat gtgctgatgt  | 4800 |
| aactaaaact aattttgtaa atctgttggc tctttttatt gtaaaagaaa gcattttaaa  | 4860 |
| agtttgagga atcttttgac tgtttcaagc aggaaaaaaa aattacatga aatagaatg   | 4920 |
| cactgagttg ataaaggga aaattgtgag gcaggagttt ggcaagtggc tgttgccag    | 4980 |
| agacttactt gtaactctt aaatgaagt tttttgatcc tgtaactact gaaggtacat    | 5040 |
| actccatgtg gacttccctt aaacaggcaa acacctacag gtatggtgtg caacagattg  | 5100 |
|                                                                    |      |
| tacaattaca ttttggccta aatacathtt tgettactag tatttaaaat aaattcttaa  | 5160 |
| tcagaggagg ctttgggtt ttatttgtca aatctttgta agctggcttt tgtcttttta   | 5220 |
| aaaaatttct tgaatttgtg gtttgttcca atttgcaaac atttcaaaa atgtttgctt   | 5280 |
| tgcttacaaa ccacatgatt ttaatgtttt ttgtatacca taatatctag ccccaaacat  | 5340 |
| ttgattacta catgtgcatt ggtgattttg atcatccatt cttaatattt gatttctgtg  | 5400 |
| tcacctactg tcatttgtta aactgctggc caacaagaac aggaagtata gtttgggggg  | 5460 |
| ttggggagag ttacataag gaagagaaga aattgagtg catattgtaa atatcagatc    | 5520 |
|                                                                    |      |
| tataattgta aatataaaac ctgcctcagt tagaatgaat ggaaagcaga tctacaattt  | 5580 |
| gctaataatag gaatatcagg ttgactatat agccatactt gaaaatgctt ctgagtggtg | 5640 |
| tcaactttac ttgaatgaat ttttcatctt gattgacgca cagtatgta cagttcactt   | 5700 |

|                                                                       |      |
|-----------------------------------------------------------------------|------|
| ctgaagctag tggtaaactt gtgtaggaaa cttttgcagt ttgacactaa gataacttct     | 5760 |
| gtgtgcattt ttctatgctt ttttaaaaac tagtttcatt tcattttcat gagatgtttg     | 5820 |
| gtttataaga tctgaggatg gttataaata ctgtaagtat tgtaatgtta tgaatgcagg     | 5880 |
| ttatttgaaa gcigtattt attatatcat tcttgataat gctatgtgag tgtttttaat      | 5940 |
| <br>aaaatttata tttatttaat gcactctaa                                   | 5969 |
| <210> 1363                                                            |      |
| <211> 4594                                                            |      |
| <212> DNA                                                             |      |
| <213> Homo sapiens                                                    |      |
| <400> 1363                                                            |      |
| gtagagaagc agaaggaagc aagatggctg cccttttagga tttgttagaa aggagacccg    | 60   |
| actgcaactg ctggattgct gcaaggctga gggacgagaa cgaggctggc aaacattcag     | 120  |
| cagcacaccc tctcaagatt gtttacttgc ctttgctcct gttgagttac aacgcttga      | 180  |
| agcaggagat gggctcagca gcagccaata ggacatgatc caggaagagc agtaaggagc     | 240  |
| tgagctgctg aattcaacta gagggcagcc ttgtggatgg ccccgaagca agcctgatgg     | 300  |
| <br>aacaggatag aaccaaccat gttgagggca acagactaag tccattcctg ataccatcac | 360  |
| ctcccatittg ccagacagaa cctctggcta caaagctcca gaatggaagc cactgcctg     | 420  |
| agagagctca tccagaagta aatggagaca ccaagtggca ctctttcaaa agttattatg     | 480  |
| gaataccctg tatgaaggga agccagaata gtcgtgtgag tcttgacttt acacaagaaa     | 540  |
| gtagagggta ttccaagtg ttgcaaaatg gaggaataaa acgcacagtt agtgaacctt      | 600  |
| ctctctctgg gtccttcag atcaagaaat tgaaacaaga ccaaaaggct aatggagaaa      | 660  |
| gacgtaactt cggggtaagc caagaaagaa atccaggatga aagcagtcaa ccaaatgtct    | 720  |
| <br>ccgatttgag tgataagaaa gaatctgtga gtctcttagc ccaagaaaat gcagttaaag | 780  |
| atttcaccag tttttcaaca cataactgca gtgggcctga aaatccagag cttcagattc     | 840  |
| tgaatgagca ggaggggaaa agtgcataat accatgacaa gaacattgta ttacttaaaa     | 900  |
| acaaggcagt gctaattgct aatgggtgta cagtttctgc ctcttccgtg gaacacacac     | 960  |
| atggtgaact cctggaaaaa acactgtctc aatattatcc agattgtgtt tccattgcgg     | 1020 |
| tgcaaaaaac cacatctcac ataaatgcca ttaacagtca ggctactaat gagttgtcct     | 1080 |
| gtgagatcac tcacccatcg catactcag ggcagatcaa ttccgcacag acctctaact      | 1140 |
| <br>ctgagctgcc tccaaagcca gctgcagtgg tgagtgaggc ctgtgatgct gatgatgctg | 1200 |
| ataatgccag taaactagct gcaatgctaa atacctgttc ctttcagaaa ccagaacaac     | 1260 |



|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| tacaacaaca aaaatcagtt tttagatat gcccatctcc tgcagaaaat aacatccagg   | 1320 |
| gaaccacaaa gctagcgtct ggtgaagaat tctgttcagg ttccagcagc aatttgcaag  | 1380 |
| ctcttggtgg cagctctgaa cggatattta aacaaaatga aatgaatggt gcttacttca  | 1440 |
| agcaaagctc agtggttact aaggattcct ttctgccac taccacacca ccaccacat    | 1500 |
| cacaattgct tctttctccc cctcctctc ttccacaggt tctcagctt ccttcagaag    | 1560 |
|                                                                    |      |
| gaaaaagcac tctgaatggt ggagtttttag aagaacacca ccactacccc aaccaaagta | 1620 |
| acacaacact ttaagggaa gtgaaatag agggtaaacc tgaggcacca ctttcccaga    | 1680 |
| gtcctaatec atctacacat gtatgcagcc ctctccgat gctttctgaa aggcctcaga   | 1740 |
| ataattgtgt gaacaggaat gacatacaga ctgcaggac aatgactgtt ccatttgttt   | 1800 |
| ctgagaaaac aagaccaatg tcagaacacc tcaagcataa cccaccaatt ttggttagca  | 1860 |
| gtggagagct acaggacaac tgccagcagt tgatgagaaa caaagagcaa gagattctga  | 1920 |
| agggtcgaga caaggagcaa acacgagatc ttgtgcccc aacacagcac tatctgaaac   | 1980 |
|                                                                    |      |
| caggatggat tgaattgaag gccctcgtt ttaccaagc ggaatcccat ctaaaacgta    | 2040 |
| atgaggcatc actgccatca attcttcagt atcaacccaa tctctccaat caaatgacct  | 2100 |
| ccaaacaata cactggaaat tccaacatgc ctggggggct cccaaggcaa gcttacccc   | 2160 |
| agaaaacaac acagctggag cacaagtcac aaatgtacca agttgaaatg aatcaagggc  | 2220 |
| agtccaagg tacagtggac caacatctcc agttccaaa accctcacac caggtgcact    | 2280 |
| tctccaaaac agaccattta caaaagctc atgtgcagtc actgtgtggc actagatttc   | 2340 |
| attttcaaca aagagcagat tccaaaactg aaaaacttat gtccccagtg ttgaaacagc  | 2400 |
|                                                                    |      |
| acttgaatca acaggcttca gagactgagc cattttcaaa ctcacacctt ttgcaacata  | 2460 |
| agcctcataa acaggcgaca caaacacaac catccagag ttcatctc cctcaaaacc     | 2520 |
| agcaacagca gcaaaaatta caaataaaga ataaagagga aatactccag acttttcctc  | 2580 |
| accccaaag caacaatgat cagcaaagag aaggatcatt ctttggccag actaaagtgg   | 2640 |
| aagaatgttt tcatggtgaa aatcagtatt caaatcaag cgagttcgag actcataatg   | 2700 |
| tccaaatggg actggaggaa gtacagaata taaatcgtag aaattccct tatagtcaga   | 2760 |
| ccatgaaatc aagtgcagc aaaatacagg ttcttgttc aaacaataca cacctagttt    | 2820 |
|                                                                    |      |
| cagagaataa agaacagact acacatctg aactttttgc aggaacaag acccaaaact    | 2880 |
| tgcacacat gcaatatttt ccaataatg tgatcccaa gcaagatctt cttcacaggt     | 2940 |
| gctttcaaga acaggagcag aagtcacaac aagcttcagt tctacaggga tataaaaata  | 3000 |
| gaaaccaaga tatgtctggt caacaagctg cgcaacttgc tcagcaaagg tacttgatac  | 3060 |
| ataacatgc aaatgttttt cctgtgcctg accaggagg aagtcacact cagaccctc     | 3120 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| cccagaagga cactcaaaag catgctgctc taaggtggca tctcttacag aagcaagaac  | 3180 |
| agcagcaaac acagcaaccc caaactgagt ctggccatag tcagatgcac aggccaatta  | 3240 |
|                                                                    |      |
| aggtggaacc tggatgcaag ccacatgcct gtatgcacac agcaccacca gaaaacaaaa  | 3300 |
| catggaaaaa ggtaactaag caagagaatc cacctgcaag ctgtgataat gtgcagcaaa  | 3360 |
| agagcatcat tgagaccatg gagcagcatc tgaagcagtt tcacgccaag tcgtttattg  | 3420 |
| accataaggc tcttactctc aaatcacaga agcaagtaaa agttgaaatg tcagggccag  | 3480 |
| tcacagtttt gactagacaa accactgctg cagaacttga tagccacacc ccagctttag  | 3540 |
| agcagcaaac aacttcttca gaaaagacac caacaaaaag aacagctgct tctgttctca  | 3600 |
| ataattttat agagtcacct tccaaattac tagatactcc tataaaaaat ttattggata  | 3660 |
|                                                                    |      |
| cacctgtcaa gactcaatat gatttcccat ctgtcagatg tgtagagcaa attattgaaa  | 3720 |
| aagatgaagg tctttttat acccatctag gagcaggtcc taatgtggca gctattagag   | 3780 |
| aaatcatgga agaaaggtat acaagtactt gcctttactc ctgcatgtag aagactctta  | 3840 |
| tgagcgagat aatgcagaga aggcctttca tataaattta tacagctctg agctgttctt  | 3900 |
| cttctagggg gccttttcat taagaggtag gcagtattat tattaaagta cttaggatac  | 3960 |
| attggggcag ctaggacata ttcagtatca ttcttgctcc atttccaaat tattcatttc  | 4020 |
| taaattagca tgtagaagtt cactaaataa tcatctagtg gcctggcaga aatagtgaat  | 4080 |
|                                                                    |      |
| ttccctaagt gccttttttt tgttttttt ttgttttgtt ttttaacaa gcagtaggtg    | 4140 |
| gtgcttttgt cataaggga gatatagtct atttctagga ctattccata ttttccatgt   | 4200 |
| ggctggatac taactatttg ccagcctcct tttctaaatt gtgagacatt ctggaggaa   | 4260 |
| cagtttctaac taaaatctat tatgactccc caagttttaa aatagctaaa tttagtaagg | 4320 |
| gaaaaaatag tttatgtttt agaagactga acttagcaaa ctaacctgaa ttttgtgctt  | 4380 |
| tgtgaaattt tatatcgaaa tgagctttcc cattttcacc cacatgtaat ttacaaaata  | 4440 |
| gttcattaca attatctgta cattttgata ttgaggaaaa acaaggctta aaaaccatta  | 4500 |
|                                                                    |      |
| tccagtttgc ttggcgtaga cctgttttaa aaataataaa ccgttcattt ctcaggatgt  | 4560 |
| ggtcatagaa taaagttatg ctcaaatgtt caaa                              | 4594 |