



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0052943
(43) 공개일자 2022년04월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/74 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 14/73 (2006.01)
G01N 33/569 (2017.01) G01N 33/68 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/70539 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7006943
(22) 출원일자(국제) 2020년07월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년02월28일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/057173
(87) 국제공개번호 WO 2021/019473
국제공개일자 2021년02월04일
(30) 우선권주장
62/880,501 2019년07월30일 미국(US)
63/029,114 2020년05월22일 미국(US)

(71) 출원인
유니버시티 헬스 네트워크
캐나다 온타리오 엠5취 2썸4 토론토 엘리자베스
스트리트 190 알. 프레이저 엘리엇 빌딩-룸 1
에스-417
(72) 발명자
히라노, 나오토
캐나다 온타리오 엠5취 1엘7 토론토 유닛 150 콜
리지 스트리트 101
수가타, 켄지
캐나다 온타리오 엠5취 1엘7 토론토 유닛 150 콜
리지 스트리트 101
(74) 대리인
특허법인충현

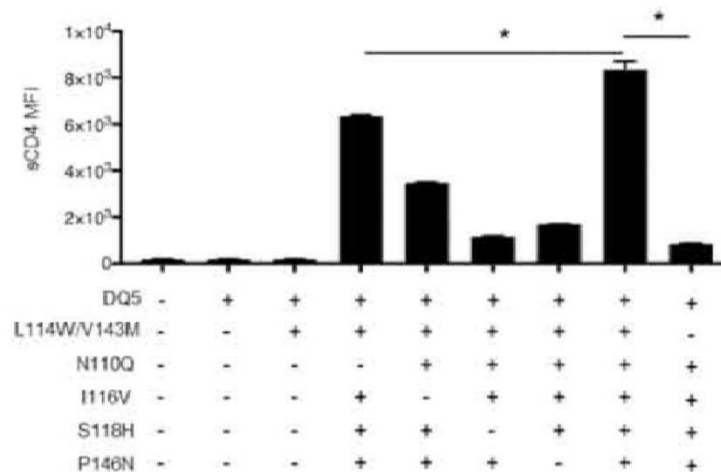
전체 청구항 수 : 총 83 항

(54) 발명의 명칭 MHC 클래스 II 분자 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 자연 발생 HLA 클래스 II 분자 보다 CD4에 대해 더 높은 친화도를 가지는 HLA 클래스 II 분자에 관한 것이다. 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, 또는 (iii) (i) 및 (ii) 모두를 가지는 DQ 베타 사슬을 포함한다. 본 발명의 특정 측면은 HLA 클래스 II 분자를 인코딩하는 핵산 분자, 이러한 핵산 분자를 포함하는 벡터, 이를 포함하는 세포, 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1d



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 14/70514 (2013.01)

G01N 33/56977 (2013.01)

G01N 33/6878 (2013.01)

G01N 2333/70539 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

DQ 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자로서, 이때 DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 2

DQ 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자로서, 이때 DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 치환 돌연변이를 포함하고, 이때 치환 돌연변이에는 류신 이외의 아미노산이 있는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 추가로 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 4

DQ 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자로서, 이때 DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 5

DQ 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자로서, 이때 DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 치환 돌연변이를 포함하고, 이때 치환 돌연변이에는 발린 이외의 아미노산이 있는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 6

청구항 4 또는 5에 있어서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 추가로 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산을 추가로 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산을 추가로 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산을 추가로 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 10

청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산을 추가로 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 11

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, DQ 베타 사슬은 다음 중 적어도 3개를 추가로 포함하는, HLA 클래스

II 분자:

- (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산,
- (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산,
- (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, 그리고
- (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산.

청구항 12

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 있어서, DQ 베타 사슬은 다음을 추가로 포함하는, HLA 클래스 II 분자:

- (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산,
- (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산,
- (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, 그리고
- (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산.

청구항 13

청구항 1 내지 3 및 6 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 14

청구항 1 내지 3 및 6 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로 구성된 군으로부터 선택되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 15

청구항 1 내지 3 및 6 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 16

청구항 4 내지 15 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 17

청구항 4 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 18

청구항 4 내지 17 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 19

청구항 7 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 20

청구항 7 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 21

청구항 7 내지 20 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 글루타민인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 22

청구항 8 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 23

청구항 8 내지 22 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 24

청구항 8 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산은 발린인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 25

청구항 9 내지 24 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 26

청구항 9 내지 25 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르기닌, 히스티딘 및 리신으로부터 선택되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 27

청구항 9 내지 26 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 히스티딘인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 28

청구항 10 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 29

청구항 10 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 및 글루타민으로부터 선택되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 30

청구항 10 내지 29 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 글루타민인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 31

청구항 1 내지 30 중 어느 한 항에 있어서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1, 3, 4 및 5에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 32

청구항 1 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판, 및 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌을 포함하는, HLA 클래스 II 분

자.

청구항 33

청구항 1 내지 32 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 다음을 포함하는, HLA 클래스 II 분자:

- (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판;
- (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌; 및
- (c) 다음 중 적어도 1개:
 - (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 글루타민;
 - (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 발린,
 - (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘, 및
 - (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글루타민.

청구항 34

청구항 1 내지 33 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 다음을 포함하는, HLA 클래스 II 분자:

- (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판;
- (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌; 및
- (c) 다음 중 적어도 2개:
 - (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 글루타민;
 - (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 발린,
 - (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘, 및
 - (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글루타민.

청구항 35

청구항 1 내지 34 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 다음을 포함하는, HLA 클래스 II 분자:

- (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판;
- (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌; 및
- (c) 다음 중 적어도 3개:
 - (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 글루타민;
 - (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 발린,
 - (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘, 및
 - (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글루타민.

청구항 36

청구항 1 내지 35 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 다음을 포함하는, HLA 클래스 II 분자:

- (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판;
- (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌;

- (c) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 글루타민;
- (d) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 발린,
- (e) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘, 및
- (f) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글루타민.

청구항 37

청구항 1 내지 36 중 어느 한 항에 있어서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 38

청구항 1 내지 37 중 어느 한 항에 있어서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 39

청구항 1 내지 38 중 어느 한 항에 있어서, HLA 클래스 II 분자의 베타 사슬은 DQ2, DQ3, DQ4, DQ5, 또는 DQ6 대립유전자를 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 40

청구항 1 또는 38 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 HLA-DQB1*02, HLA-DQB1*03, HLA-DQB1*04, HLA-DQB1*05, 또는 HLA-DQB1*06 대립유전자를 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 41

청구항 1 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, DQ 알파 사슬을 추가로 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 42

청구항 1 내지 41 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬은 HLA-DQA1*01, HLA-DQA1*02, HLA-DQA1*03, HLA-DQA1*04, HLA-DQA1*05, 또는 HLA-DQA1*06 대립유전자를 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 43

청구항 41 또는 42에 있어서, DQ 알파 사슬은 서열 번호: 6 또는 8에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 44

청구항 43에 있어서, DQ 알파 사슬은 서열 번호: 6 또는 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 45

청구항 1 내지 44 중 어느 한 항에 있어서, DQ 베타 사슬은 참조 HLA 클래스 II 분자에 비해 CD4 단백질에 대해 증가된 친화도를 가지며, 이때 참조 HLA 클래스 II 분자는 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 및/또는 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린을 포함하는 DQ 베타 사슬을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 46

청구항 45에 있어서, 증가된 친화도는 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 25배, 적어도 약 30배, 적어도 약 35배, 적어도 약 40배, 적어도 약 45배, 적어도 약 50배, 적어도 약 75배, 적어도 약 100배, 적어도 약 200배, 적어도 약 300배, 적어도 약 400배, 적어도 약 500배,

또는 적어도 약 1000인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 47

청구항 1 내지 46 중 어느 한 항에 있어서, DQ 베타 사슬은 세포의 막에 결합되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 48

청구항 1 내지 46 중 어느 한 항에 있어서, DQ 베타 사슬은 세포의 막에 결합되지 않는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 49

청구항 1 내지 46 중 어느 한 항에 있어서, DQ 베타 사슬은 전장 DQ 알파 사슬의 세포의 도메인을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 50

청구항 49에 있어서, DQ 베타 사슬은 전장 DQ 베타 사슬의 막횡단 도메인을 포함하지 않는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 51

청구항 41 내지 50 중 어느 한 항에 있어서, DQ 알파 사슬은 세포의 막에 결합되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 52

청구항 41 내지 50 중 어느 한 항에 있어서, DQ 알파 사슬은 세포의 막에 결합되지 않는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 53

청구항 41 내지 50 중 어느 한 항에 있어서, DQ 알파 사슬은 전장 DQ 알파 사슬의 세포의 도메인을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 54

청구항 53에 있어서, DQ 알파 사슬은 전장 DQ 알파 사슬의 막횡단 도메인을 포함하지 않는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 55

청구항 48 내지 54 중 어느 한 항에 있어서, DQ 베타 사슬은 불활성 입자에 연결되거나 이와 결합되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 56

청구항 55에 있어서, 불활성 입자는 비드인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 57

청구항 55에 있어서, 불활성 입자는 나노입자인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 58

청구항 57에 있어서, 나노입자는 폐길화된 산화철, 키토산, 텍스트란, 젤라틴, 알기네이트, 리포솜, 전분, 분지형 중합체, 탄소계 담체, 폴리락트산, 폴리(시아노)아크릴레이트, 폴리에틸렌이민, 블록 공중합체, 폴리카프로락톤, SPIONS, USPIONS, Cd/Zn-셀레나이드 또는 실리카 나노입자로부터 선택되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 59

청구항 57 또는 58에 있어서, 나노입자는 폐길화 산화철 나노입자인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 60

청구항 1 내지 59 중 어느 한 항에 있어서, DQ 베타 사슬은 신호 펩티드를 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 61

청구항 41 내지 60 중 어느 한 항에 있어서, DQ 알파 사슬은 신호 펩티드를 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 62

청구항 60 또는 61에 있어서, 신호 펩티드는 서열 번호: 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 63

청구항 1 내지 62 중 어느 한 항의 DQ 베타 사슬을 인코딩하는 핵산 분자.

청구항 64

청구항 63에 있어서, 청구항 41 내지 63 중 어느 한 항의 DQ 알파 사슬을 추가로 인코딩하는, 핵산 분자.

청구항 65

청구항 63 또는 64에 있어서, 서열 번호: 2에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가지는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 핵산 분자.

청구항 66

청구항 63 내지 65 중 어느 한 항의 핵산 분자를 포함하는 벡터.

청구항 67

청구항 1 내지 62 중 어느 한 항의 HLA 클래스 II 분자, 청구항 63 내지 65 중 어느 한 항의 핵산 분자, 또는 청구항 66의 벡터를 포함하는 세포.

청구항 68

청구항 67에 있어서, 포유동물 세포 또는 곤충 세포인, 세포.

청구항 69

청구항 67 또는 68에 있어서, K562 세포, T2, HEK293, HEK293T, A375, SK-MEL-28, Me275, COS, 섬유아세포, 종양 세포, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는, 세포.

청구항 70

청구항 67 내지 69 중 어느 한 항에 있어서, 내인성 MHC 클래스 II DQ 베타 사슬 발현이 결여되어 있는, 세포.

청구항 71

청구항 67 내지 70 중 어느 한 항에 있어서, 내인성 MHC 클래스 II DQ 알파 사슬 발현이 결여되어 있는, 세포.

청구항 72

MHC 클래스 II 복합체의 에피토프에 결합할 수 있는 T 세포 수용체를 식별하는 방법으로서, 이 방법은 청구항 67 내지 71 중 어느 한 항의 세포를 상기 에피토프를 포함하는 하나 이상의 펩티드로 펄스화하는 단계, 및 하나 이상의 $CD4^+$ T 세포를 APC로 자극하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 73

청구항 1 내지 62 중 어느 한 항의 MHC 클래스 II 분자를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 질병 또는 병태의 치료 방법.

청구항 74

청구항 73에 있어서, 질병 또는 병태는 암 또는 감염인, 방법.

청구항 75

청구항 74에 있어서, 암은 흑색종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 위암, 자궁암, 폐암, 호지킨병, 비-호지킨 림프종(NHL), 식도암, 소장암, 요도암, 만성 또는 급성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병(ALL)(비 T 세포 ALL 포함), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 방광암, 신장암 또는 요관암, 신우암종, 신경교종, 편평세포암, 및 상기 암들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 76

청구항 74 또는 75에 있어서, 암은 재발성 또는 불응성인, 방법.

청구항 77

청구항 74 내지 76 중 어느 한 항에 있어서, 암은 국소 진행성인, 방법.

청구항 78

청구항 74 내지 77 중 어느 한 항에 있어서, 암은 진행성인, 방법.

청구항 79

청구항 74 내지 78 중 어느 한 항에 있어서, 암은 전이성인, 방법.

청구항 80

청구항 1 내지 62 중 어느 한 항에 있어서, 약 100 μ M 미만의 K_D 로 CD4에 결합하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 81

청구항 1 내지 62 중 어느 한 항에 있어서, 약 10 μ M 미만의 K_D 로 CD4에 결합하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 82

청구항 1 내지 62 중 어느 한 항에 있어서, 약 8.9 μ M 이하의 K_D 로 CD4에 결합하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 83

청구항 1 내지 62 및 80 내지 82 중 어느 한 항의 HLA 클래스 II 분자 및 펩티드를 포함하는 복합체로서, 이때 펩티드는 DDX3Y₁₇₁₋₁₉₀, HA₂₅₅₋₂₇₀, GPC3₁₃₈₋₁₅₇, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 복합체.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 이 PCT 출원은 2019년 7월 30일에 출원된 미국 가출원 번호 62/880,501 및 2020년 5월 22일에 출원된 미국 가출원 번호 63/029,114의 우선권을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 여기에 참조로 포함된다.
- [0003] EFS-Web을 통하여 전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 설명
- [0004] 전자적으로 제출되는 서열 목록 (파일명: 4285-011PC02_SL_ST25.txt, 크기: 34,403 바이트; 및 생성일자: 2020년 7월 28일)의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0005] 발명의 분야
- [0006] 본 발명은 CD4에 대해 증가된 친화도를 가지는 구조적 적합성 복합체(MHC) 클래스 II 분자 및 이의 용도를 제공

한다.

배경 기술

- [0007] 발명의 배경
- [0008] 면역요법은 암을 비롯한 다양한 질병과의 전쟁에서 중요한 도구로 부상했다. T 세포 요법은 면역요법 개발의 최전선에 있으며 항종양 T 세포의 입양 전달은 암 환자에서 임상 반응을 유도하는 것으로 나타났다.
- [0009] 종양 세포에 의해 발현되는 표적 에피토프에 특이적인 T 세포 수용체 (TCRs)의 T 세포 발현을 사용하는 유도된 T 세포 요법은 유망한 T 세포 요법의 형태이다. 항원 제시 세포는 표면에 구조적 적합성 복합체(MHC)와 관련된 펩티드 단편을 표시하여 면역 반응을 유도한다. 클래스 II를 통한 내인성 펩티드의 제시 개선은 암 환자의 생존 개선과 상관관계가 있음이 밝혀진 바 있다. 그러나, MHC 클래스 II 제시된 펩티드를 특이적으로 표적화할 수 있는 신규 TCR의 개발은 T 세포에 의해 발현되는 CD4에 대한 MHC 클래스 II 단백질의 낮은 친화도로 인해 방해받는다.
- [0010] 본 발명은 CD4에 대해 증가된 친화도를 갖는 MHC 클래스 II 단백질 및 신규 MHC 클래스 II-특이적 TCR의 확인 및 개발을 위해 이를 사용하는 방법을 제공한다.

발명의 내용

- [0011] 발명의 요약
- [0012] 본 발명의 특정 측면들은, DQ 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자에 관한 것으로, 이때 DQ 베�타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 포함한다.
- [0013] 본 발명의 특정 측면들은, DQ 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자에 관한 것으로, 이때 DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 치환 돌연변이를 포함하고, 이때 치환 돌연변이에는 류신 이외의 아미노산이 있다.
- [0014] 일부 측면들에서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 추가로 포함한다.
- [0015] 본 발명의 특정 측면들은, DQ 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자에 관한 것으로, 이때 DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다.
- [0016] 본 발명의 특정 측면들은, DQ 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자에 관한 것으로, 이때 DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 치환 돌연변이를 포함하고, 이때 치환 돌연변이에는 발린 이외의 아미노산이 있다.
- [0017] 일부 측면들에서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 추가로 포함한다. 일부 측면들에서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산을 추가로 포함한다. 일부 측면들에서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산을 추가로 포함한다. 일부 측면들에서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산을 추가로 포함한다. 일부 측면들에서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산을 추가로 포함한다.
- [0018] 일부 측면에서, DQ 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, 및 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산 중 적어도 3개를 추가로 포함한다.
- [0019] 일부 측면에서, DQ 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, 및 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산을 포함한다.
- [0020] 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를

포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판이다.

[0021] 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이다.

[0022] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 글루타민이다.

[0023] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 발린이다.

[0024] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르기닌, 히스티딘 및 리신으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 히스티딘이다.

[0025] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 및 글루타민으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 글루타민이다.

[0026] 일부 측면들에서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1, 3, 4 및 5에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0027] 일부 측면에서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판, 및 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌을 포함한다.

[0028] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판; (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌; 및 (c) 다음 중 적어도 1개를 포함한다: (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 글루타민, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 발린, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘, 및 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글루타민.

[0029] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판; (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌; 및 (c) 다음 중 적어도 2개를 포함한다: (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 글루타민, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 발린, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘, 및 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글루타민.

[0030] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판; (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌; 및 (c) 다음 중 적어도 3개를 포함한다: (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 글루타민, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 발린, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘, 및 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글루타민.

[0031] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판; (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌; (c) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 글루타민, (d) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 발린, (e) 서

열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘, 및 (f) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글루타민을 포함한다.

- [0032] 일부 측면들에서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면들에서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0033] 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자의 베타 사슬은 DQ2, DQ3, DQ4, DQ5, 또는 DQ6 대립유전자를 포함한다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 HLA-DQB1*02, HLA-DQB1*03, HLA-DQB1*04, HLA-DQB1*05, 또는 HLA-DQB1*06 대립유전자를 포함한다.
- [0034] 일부 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DQ 알파 사슬을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬은 HLA-DQA1*01, HLA-DQA1*02, HLA-DQA1*03, HLA-DQA1*04, HLA-DQA1*05, 또는 HLA-DQA1*06 대립유전자를 포함한다.
- [0035] 일부 측면들에서, DQ 알파 사슬은 서열 번호: 6 또는 8에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면들에서, DQ 알파 사슬은 서열 번호: 6 또는 8에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0036] 일부 측면들에서, DQ 베타 사슬은 참조 HLA 클래스 II 분자에 비해 CD4 단백질에 대해 증가된 친화도를 가지며, 이때 참조 HLA 클래스 II 분자는 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 및/또는 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린을 포함하는 DQ 베타 사슬을 포함한다.
- [0037] 일부 측면들에서, 친화도 증가는 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 25배, 적어도 약 30배, 적어도 약 35배, 적어도 약 40배, 적어도 약 45배, 적어도 약 50배, 적어도 약 75배, 적어도 약 100배, 적어도 약 200배, 적어도 약 300배, 적어도 약 400배, 적어도 약 500배, 또는 적어도 약 1000배이다.
- [0038] 일부 측면들에서, DQ 베타 사슬은 세포막에 결합된다. 일부 측면들에서, DQ 베타 사슬은 세포막에 결합되지 않는다. 일부 측면들에서, DQ 베타 사슬은 전장 DQ 알파 사슬의 세포외 도메인을 포함한다. 일부 측면들에서, DQ 베타 사슬은 전장 DQ 베타 사슬의 막횡단 도메인을 포함하지 않는다.
- [0039] 일부 측면들에서, DQ 알파 사슬은 세포막에 결합된다. 일부 측면들에서, DQ 알파 사슬은 세포막에 결합되지 않는다. 일부 측면들에서, DQ 알파 사슬은 전장 DQ 알파 사슬의 세포외 도메인을 포함한다. 일부 측면들에서, DQ 알파 사슬은 전장 DQ 알파 사슬의 막횡단 도메인을 포함하지 않는다.
- [0040] 일부 측면들에서, DQ 베타 사슬은 불활성 입자에 연결되거나 결합된다. 일부 측면에서, 불활성 입자는 비드이다. 일부 측면들에서, 불활성 입자는 나노 입자이다. 일부 측면들에서, 나노입자는 폐길화된 산화철, 키토산, 텍스트란, 젤라틴, 알기네이트, 리소솜, 전분, 분지형 중합체, 탄소계 담체, 폴리락트산, 폴리(시아노)아크릴레이트, 폴리에틸렌이민, 블록 공중합체, 폴리카프로락톤, SPIONS, USPIONS, Cd/Zn-셀레나이드 또는 실리카 나노입자로부터 선택된다. 일부 측면들에서, 나노입자는 폐길화된 산화철 나노입자이다.
- [0041] 일부 측면들에서, DQ 베타 사슬은 신호 펩티드를 포함한다. 일부 측면들에서, DQ 알파 사슬은 신호 펩티드를 포함한다. 일부 측면들에서, 신호 펩티드는 서열 번호: 9에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0042] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 DQ 베타 사슬을 인코딩하는 핵산 분자에 관한 것이다. 일부 측면들에서, 핵산 분자는 본원에 개시된 DQ 알파 사슬을 추가로 인코딩한다.
- [0043] 일부 측면들에서, 핵산 분자는 서열 번호: 2에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가지는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0044] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 핵산 분자를 포함하는 벡터에 관한 것이다.
- [0045] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 HLA 클래스 II 분자, 본원에 개시된 핵산 분자, 또는 본원에 개시된 벡터를 포함하는 세포에 관한 것이다. 일부 측면들에서, 세포는 포유동물 세포 또는 곤충 세포이다. 일부 측면들에서, 세포는 K562 세포, T2, HEK293, HEK293T, A375, SK-MEL-28, Me275, COS, 섬유아세포, 종양 세포, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 측면들에서, 세포는 내인성 MHC 클래스 II DQ 베타 사슬 발현이 결여되어 있다. 일부 측면들에서, 세포는 내인성 MHC 클래스 II DQ 알파 사슬 발현이 결여되어 있다.

- [0046] 본 발명의 특정 측면은 MHC 클래스 II 복합체의 에피토프에 결합할 수 있는 T 세포 수용체를 식별하는 방법과 관련 것이며, 이 방법은 본원에 개시된 세포를 상기 에피토프를 포함하는 하나 이상의 펩티드로 펄스화하는 단계, 및 하나 이상의 CD4⁺ T 세포를 APC로 자극하는 단계를 포함한다.
- [0047] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 MHC 클래스 II 분자를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질병 또는 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면들에서, 질병 또는 병태는 암 또는 감염이다.
- [0048] 일부 측면들에서, 암은 흑색종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 위암, 자궁암, 폐암, 호지킨병, 비-호지킨 림프종(NHL), 식도암, 소장암, 요도암, 만성 또는 급성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병(ALL)(비 T 세포 ALL 포함), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 방광암, 신장암 또는 요관암, 신우암, 신경교종, 편평세포암, 및 상기 암들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0049] 일부 측면들에서, 암은 재발성 또는 불응성이다. 일부 측면들에서, 암은 국소 진행성이다. 일부 측면에서, 암은 진행성이다. 일부 측면들에서, 암은 전이성이다.
- [0050] 일부 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 약 100 μ M 미만의 K_D로 CD4에 결합한다. 일부 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 약 10 μ M 미만의 K_D로 CD4에 결합한다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 약 8.9 μ M 이하의 K_D로 CD4에 결합한다.
- [0051] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 HLA 클래스 II 분자 및 펩티드를 포함하는 복합체에 관한 것이며, 이때 펩티드는 DDX3Y₁₇₁₋₁₉₀, HA₂₅₅₋₂₇₀, GPC3₁₃₈₋₁₅₇, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0052] 도면의 간단한 설명
- 도 1A-1F는 변형된 DQ 분자의 향상된 CD4 결합 능력을 예시하는 데이터를 제공한다. 도 1A는 DPB1*04:01, DQB1*05:01, 및 DQB1*05:01^{L114W/V143M+4reps}의 아미노산 서열들을 밀줄표시된 돌연변이된 아미노산과 비교한 표이다. 도 1B 및 1C는 도 1A에서 보는 바와 같이 야생형 DQ5 (DQA1*01:01/DQB1*05:01), DQ5^{L114W/V143M}, DQ5^{L114W/V143M+4reps}, 야생형 DP4, 또는 sCD4로 염색된 DP4^{L112W/V141M}를 안정하게 발현하는 클래스 II-결손 K562 세포들의 데이터를 그래프로 나타낸 것이다. 도 1D는 4개 위치 중 하나에서 단일 아미노산 역전을 갖는 DQ5^{L114W/V143M+4reps} 돌연변이체를 개별적으로 발현하고 sCD4로 유사하게 염색된 일련의 K562 유도체의 CD4 결합 능력을 보여준다. 도 1E는 DPB1*04:01, DQB1*02:01, DQB1*04:02 및 DQB1*06:01의 아미노산 서열들을 나열한 표이며, 대체된 아미노산들은 밀줄되어 있다. DQB1*05:01과 달리, DQB1*02:01, DQB1*04:02 및 DQB1*06:01은 위치 114에서 Val을 인코딩하는 DPB1*04:01과 유사하게, 위치 116에서 Val을 인코딩함을 유의하라. 도 1F는 β 사슬에서 L114W/V143M+3reps 대체가 DQ2, DQ4, 및 DQ6의 CD4에 대한 결합을 향상시켰음을 보여주는 데이터를 그래프로 나타내어 제공한다. 적어도 2회의 독립 실험이 수행되었다. *, 스튜던트 t-검정시 P<0.05. 막대 및 오차 막대는 3중 실험에서 결과의 평균 $\pm$ SD를 나타낸다.
- 도 2A-2B는 친화도-성숙 DQ 이량체가 인간 일차 CD4⁺ T 세포에서 발현된 동족 TCR을 검출했음을 예시하는 그래프를 나타낸 것이다. DQ5 (DQA1*01:01-DQB1*05:01)-제한된 DDX3Y-특이적 TCR (E6) (도 2A) 및 DQ6 (DQA1*01:02-DQB1*06:02)-제한된 인플루엔자 바이러스 HA-특이적 TCR (DM2) (도 2B)을 인간 일차 CD4⁺ T 세포들에서 재구성하고 각각 DQ5^{L114W/V143M+4reps} 및 DQ6^{L114W/V143M+3reps} 이량체로 염색하였다. 적어도 2개의 독립적인 실험이 수행되었다.
- 도 3A-Q는 HLA 클래스 II 유전자의 비교가능한 발현 수준을 예시하는 히스토그램의 그래프를 나타낸다. HLA-DQ 및 그 유도체들을 K562 세포에서 재구성하고 항-HLA 클래스 II 모노클로날 항체로 염색하였다. 각 DQ2, DQ5 및 DQ6 대립유전자의 표면 발현은 항-HLA 클래스 II 모노클로날 항체 클론 9-49(I3)(DQ5 및 DQ6) 또는 항-클래스 II 모노클로날 항체 클론 T $\hat{U}$ 39(DQ2 및 DQ4)를 사용하여 검출되었다. 열린 히스토그램은 아이소형 대조군 염색을 나타낸다.

도 4A-4L은 $DQ5^{L114W/V143M+4reps}$ 이량체들이 E6-형질도입된 $CD4^{+}$ T 세포들을 강력하게 염색함을 보여주는 그래프를 나타낸다. E6는 $CD4^{+}$ T 세포들에서 재구성되었으며, 이후 야생형 $DQ5$ (도 4D 및 4J), $DQ5^{L114W/V143M}$ (도 4E 및 4K), 및 $DQ5^{L114W/V143M+4reps}$ (도 4F 및 4L) CLIP 대조군 이량체 (도 4D-4F) 및 DDX3Y₁₇₁₋₁₉₀에 특이적인 이량체 (도 4J-4L)로 염색되었다. TCR이 형질도입되지 않은 대조군 세포들은 도 4A-4C 및 4G-4I에서 보여준다.

도 5A-5G는 친화도 성숙 이량체를 사용한 $DQ5$ -제한된 TCR의 클로닝을 보여주는 그래프를 나타낸다. 일차 $CD4^{+}$ T 세포들을 $DQ5.1^{+}$ 흑색종 환자로부터 정제하고 $DQ5.1$ 을 발현하는 조사된 $GPC3_{138-157}$ -펄스된 aAPC로 자극했다. 2주 후, 자극된 $CD4^{+}$ T 세포들을 동족 $GPC3_{138-157}$ - $DQ5^{L114W/V143M+4reps}$ 이량체로 염색하였다 (도 5A-5B). $GPC3$ 특이적 TCR을 TCR-결손 Jurkat 76/ $CD4$ 세포들에서 재구성하고, 각각의 $DQ5^{L114W/V143M+4reps}$ 이량체로 염색하였다 (도 5C (E6/대조군); 도 5D (E6/ $GPC3_{138-157}$); 도 5E ($DQ5-06$ - $GPC3_{138-157}$ /대조군); 및 도 5F ($DQ5-06$ - $GPC3_{138-157}$ / $GPC3_{138-157}$)). $GPC3$ 특이적 TCR을 발현하는 Jurkat 76/ $CD4$ 세포들을 IL-2 ELISPOT 분석에서 각각의 펩티드들로 펄스된 $DQ5-K562$ 세포들로 자극하였다 (도 5G).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0053] 발명의 상세한 설명
- [0054] 본 발명은 $CD4$ 에 대해 증가된 친화도를 갖는 MHC 클래스 II 분자에 관한 것이다. 일부 측면들에서, 본 발명은 HLA-DQ (DQ) 베타 사슬을 포함하는 MHC 클래스 II 분자에 관한 것으로, 여기서 DQ 베타 사슬은 $CD4$ 에 대해 증가된 친화성을 갖는다.
- [0055] 본 발명은 또한 DQ 베타 사슬을 포함하는 MHC 클래스 II 분자에 관한 것으로, 이때 DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면들에서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 추가로 포함한다.
- [0056] 본 발명은 또한 DQ 베타 사슬을 포함하는 MHC 클래스 II 분자에 관한 것으로, 이때 DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면들에서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 추가로 포함한다.
- [0057] 일부 측면에서, DQ 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, 및 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산 중 적어도 3개를 추가로 포함한다.
- [0058] **I. 용어**
- [0059] 본 발명이 보다 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 용어를 먼저 정의한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 본원에 달리 명시적으로 제공된 경우를 제외하고 다음 용어 각각은 아래에 설명된 의미를 갖는다. 추가 정의들은 본원 전반에 걸쳐 설명되어 있다.
- [0060] 하나 ("a" 또는 "an")의 엔티티라는 용어는 해당 엔티티 중 하나 이상을 나타낸다; 예를 들어, "뉴클레오타이드 서열"은 하나 이상의 뉴클레오타이드 서열을 나타내는 것으로 이해된다. 용어 "하나 이상" 및 "적어도 하나"는 본 출원에서 호환적으로 사용된다.
- [0061] 또한, 본 출원에서 사용되는 "및/또는"은 두 개의 구체적인 특징들 또는 구성요소들 각각에 다른 특징이나 구성요소가 있거나 없는 것을 구체적으로 개시하기 위해 사용되는 것이다. 그러므로, 가령, 본 출원에서 "A 및/또는 B"의 어구에서 사용시 용어 "및/또는"은 "A 및 B," "A 또는 B," "A" (단독), 및 "B" (단독)을 포함하는 것으로 한다. 마찬가지로, 가령, "A, B, 및 / 또는 C"의 어구에서 사용시 "및/또는"이라는 용어는 다음 각 측면들을 포함하는 것으로 한다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A와 C; A와 B; B와 C; A (단독); B (단독); 및 C (단독).
- [0062] "약"이라는 용어는 본원에서 대략적으로, 거의, 근방의, 또는 ~의 영역을 의미하는 것으로 본원에서 사용된다. "약"이라는 용어가 수치 범위와 함께 사용되는 경우 명시된 수치 값의 위아래 경계를 확장하여 해당 범위를 변형시킨다. 일반적으로, 용어 "약"은 본원에서 명시된 값의 위 또는 아래의 수치 값을 10%의 변동분 만큼 위 또는

는 아래 (더 높거나 낮음)로 변형시키기 위해 사용된다.

- [0063] 본원에서 "포함한다"라는 문구를 이용하여 기재되는 측면들은 "구성되는" 및/또는 "본질적으로 구성되는"이라는 용어로 설명되는 유사한 그 외 측면들 또한 제공하는 것으로 이해된다.
- [0064] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 관련되는 해당 분야의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 같은 동일한 의미를 가진다. 예를 들어, 문헌 Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 및 Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press는 당업자에게 본 발명에서 사용되는 많은 용어들의 일반적인 사전을 제공한다.
- [0065] 단위, 접두사 및 기호는 국제 단위계 (SI) 승인 형식으로 표시된다. 수치 범위는 범위를 정의하는 수치를 포함한다. 달리 표시되지 않는 한, 뉴클레오타이드 서열은 5'에서 3' 방향으로 왼쪽에서 오른쪽으로 기재된다. 아미노산 서열은 아미노에서 카르복시 방향으로 왼쪽에서 오른쪽으로 기재된다. 본원에 제공된 표제는 본 발명의 다양한 측면들의 제한이 아니며, 명세서 전체를 참조하여 정의될 수 있다. 따라서, 바로 아래에서 정의되는 용어들은 그 전체가 명세서를 참조하여 더욱 완전히 정의된다.
- [0066] "투여하는 것"은 해당 분야의 숙련된 기술자들에게 공지된 임의의 다양한 방법들 및 전달 시스템들을 사용한, 대상체에 대한 제제들의 물리적 유입을 지칭한다. 본원에 개시된 제형들의 예시적 투여 경로에는 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 척추 또는 기타 비장관 투여 경로, 예를 들어, 주사 또는 주입이 포함된다. 본원에서 사용되는 문구 "비경구 투여"는 장관 및 국소 투여 이외의 투여 방식들, 통상적으로, 주사를 의미하며, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 림프관내, 병소내, 피막내, 안와내, 심장내, 진피내, 복강내, 경결막, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척추내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입, 뿐만 아니라 생체내 전기천공이 포함된다. 일부 측면에서, 제형은 비경구 경로, 예를 들어 경구를 통해 투여된다. 다른 비경구 경로는 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어 비강내, 질내, 직장, 설하 또는 국소 투여를 포함한다. 투여는 또한, 예를 들어, 1회, 다회, 및/또는 하나 이상의 연장된 기간에 걸쳐 실시될 수도 있다.
- [0067] 본원에 사용된 용어 "HLA"는 인간 백혈구 항원을 지칭한다. HLA 유전자는 인간의 주조직 적합성 복합체(MHC) 단백질을 인코딩한다. MHC 단백질을 세포 표면에 발현되어 면역반응 활성화에 관여한다. HLA 클래스 II 유전자는 전문 항원 제시 세포(APC)의 표면에서 발현되는 MHC 클래스 II 단백질을 인코딩한다. 전문 APC의 비제한적 예는 단핵구, 대식세포, 수지상 세포(DC) 및 B 림프구를 포함한다. 일부 내피 및 상피 세포는 염증 신호가 활성화된 후 MHC 클래스 II 분자도 발현할 수 있다. 기능적 MHC 클래스 II 분자가 없는 인간은 일련의 전염병에 극도로 취약하며 일반적으로 젊은 나이에 사망한다.
- [0068] 본원에 사용된 "HLA 클래스 II 분자" 또는 "MHC 클래스 II 분자"는 MHC 클래스 II 분자를 인코딩하는 야생형 또는 변이체 HLA 클래스 II 유전자의 단백질 생성물을 지칭한다. 따라서, "HLA 클래스 II 분자" 및 "MHC 클래스 II 분자"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 전형적인 MHC 클래스 II 분자는 두 개의 단백질 사슬: 알파 사슬과 베타 사슬을 포함한다. 일반적으로, 자연 발생 알파 사슬과 베타 사슬은 각각 알파/베타 사슬을 세포 표면에 고정시키는 막횡단 도메인, 그리고 항원을 운반하여 T 세포에서 발현된 TCR 및/또는 CD4와 상호작용하는 세포외 도메인을 포함한다.
- [0069] MHC 클래스 II 알파 및 베타 사슬은 모두 HLA 유전자 복합체에 의해 인코딩된다. HLA 복합체는 인간 6번 염색체 단완의 6p21.3 영역에 위치하며 다양한 기능의 220개 이상의 유전자를 포함한다. HLA 유전자 복합체는 수천 개의 MHC 클래스 II 단백질을 인코딩하는 당업계에 알려진 250개 이상의 MHC 클래스 II 알파 사슬 대립유전자 및 5,000개 이상의 MHC 클래스 II 베타 사슬 대립유전자를 포함하여 20,000개 이상의 HLA 대립유전자 및 관련 대립유전자가 있는 고도의 변이체이다 (참조, 예를 들어, 최종 방문 2019년 5월 20일인 hla.alleles.org 참조, 이의 전체 내용이 본원에 참조로 포함됨). 예를 들어 이러한 HLA-DP 대립유전자 중 하나인 DP4는 많은 인종 그룹에서 가장 자주 발견되는 대립유전자이다. 각각의 알파 사슬 및 베타 사슬은 일반적으로 절단되는 신호 펩티드를 추가로 포함하는 프로단백질로 발현된다. 임의의 수의 자연 발생 신호 펩티드를 사용하여 본원에 개시된 알파 사슬 및 베타 사슬의 발현 및 국소화를 촉진할 수 있다. 이러한 한 예는 서열 번호: 9이다.
- [0070] 다음과 같은 HLA 복합체의 3개 유전자좌가 MHC 클래스 II 단백질을 인코딩한다: HLA-DP, HLA-DQ 및 HLA-DR. HLA-DO 및 HLA-DM은 MHC 클래스 II 분자와 결합하고 이의 구성 및 기능을 지원하는 단백질을 인코딩한다. 대표적인 HLA-DQ 서열들이 표 1에 제공된다.

[0071] 표 1: DQ 베타 사슬 및 알파 사슬 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열.

베타 사슬
<u>DQB1*05:01 세포외 도메인 (서열 번호: 1)</u> RDSPEDFVYQFKGLCYFTNGTERVRGVTRHIYNREEYVRFDSDVGIVRAVTPQGRPVAEYWNSSQKEVL EGARASVDRVCRHNYEVAYRGILQRRVEPTVTISPSRTEALNHHNLLICSVTDFYPSQIKVRWFRNDQ EETAGVSTPLIRNGDWTFFQILVMLEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQSPITVEWRAQSESAQSK
<u>DQB1*05:01 세포외 도메인 (서열 번호: 2)</u> AGAGACTCTCCCGAGGATTTCTGTGTACCACTTAAGGGCCCTGTGCTACTTCACCAACGGGACGGAGCG CGTGCGGGGTGTGACCAGACACATCTATAACCGAGAGGAGTACGTGCGCTTCGACAGCGACGTGGGGG TGTACCGGGCAGTGCACGCGCAGGGGGCGGCTGTTGCCGAGTACTGGAACAGCCAGAAGGAAGTCCTG GAGGGGGCCCGGGCGTGGGTGGACAGGGTGTGCAGACACAACACGAGGTGGCGTACCGCGGGATCCT GCAGAGGAGAGTGGAGCCACAGTGACCATCTCCCCATCCAGGACAGAGGCCCTCAACCACCACAACC TGCTGATCTGCTCGGTGACAGATTCTATCCAAGCCAGATCAAAGTCCGGTGGTTCCGGAATGATCAG GAGGAGACAGCCGGCTTGTGTCCACCCCTCATTAGGAACGGTGACTGGACCTTCAGATCCTGGT GATGCTGGAATGACTCCCGAGCGTGGAGATGTCTACACCTGCCAGTGGAGCACCCAGCCTCCAGA GCCCCATCACGTGGAGTGGCGGGCTCAGTCTGAATCTGCCAGAGCAAG
<u>DQB1*05:01 L114W/V143M 세포외 도메인 (서열 번호: 11)</u> RDSPEDFVYQFKGLCYFTNGTERVRGVTRHIYNREEYVRFDSDVGIVRAVTPQGRPVAEYWNSSQKEVL EGARASVDRVCRHNYEVAYRGILQRRVEPTVTISPSRTEALNHHNLLICSVTDFYPSQIKVRWFRNDQ EETAGVSTPLIRNGDWTFFQILVMLEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQSPITVEWRAQSESAQSK
<u>DQB1*05:01 L114W/V143M + 4 Reps 세포외 도메인 (서열 번호: 3)</u> RDSPEDFVYQFKGLCYFTNGTERVRGVTRHIYNREEYVRFDSDVGIVRAVTPQGRPVAEYWNSSQKEVL EGARASVDRVCRHNYEVAYRGILQRRVEPTVTISPSRTEALQHHNLLVCHVTDFYPSQIKVRWFRNDQ EETAGVSTPLIRNGDWTFFQILVMLEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQSPITVEWRAQSESAQSK
<u>신호 펩티드; DQB1*05:01 도메인; Gly/Ser 링커; Zip 서열 및 His 태그 서열 (서열 번호: 12)</u> MMRPVIVLVLLPATSALARDSPEDFVYQFKGLCYFTNGTERVRGVTRHIYNREEYVRFDSDVGIVRAVTPQGRPVAEYWNSSQKEVLE GARASVDRVCRHNYEVAYRGILQRRVEPTVTISPSRTEALNHHNLLICSVTDFYPSQIKVRWFRNDQEETAGVSTPLIRNGDWTFFQILVMLEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQSPITVE WRAQSESAQSKGGGGSLEIEAAFLERNTALETRVAELRQRVQRLNRVSYRTRYGPLGGGK
<u>신호 펩티드; DQB1*05:01 L114W/V143M 도메인; Gly/Ser 링커; Zip 서열 및 His 태그 서열 (서열 번호: 13)</u> MMRPVIVLVLLPATSALARDSPEDFVYQFKGLCYFTNGTERVRGVTRHIYNREEYVRFDSDVGIVRAVTPQGRPVAEYWNSSQKEVLE GARASVDRVCRHNYEVAYRGILQRRVEPTVTISPSRTEALNHHNLLICSVTDFYPSQIKVRWFRNDQEETAGVSTPLIRNGDWTFFQILVMLEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQSPITVE WRAQSESAQSKGGGGSLEIEAAFLERNTALETRVAELRQRVQRLNRVSYRTRYGPLGGGK
<u>신호 펩티드; DQB1*05:01 L114W/V143M + 4 Reps 세포외 도메인; Gly/Ser 링커; Zip 서열 및 His 태그 서열 (서열 번호: 4)</u> MMRPVIVLVLLPATSALARDSPEDFVYQFKGLCYFTNGTERVRGVTRHIYNREEYVRFDSDVGIVRAVTPQGRPVAEYWNSSQKEVLE GARASVDRVCRHNYEVAYRGILQRRVEPTVTISPSRTEALQHHNLLVCHVTDFYPSQIKVRWFRNDQEETAGVSTPLIRNGDWTFFQILVMLEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQSPITVE WRAQSESAQSKGGGGSLEIEAAFLERNTALETRVAELRQRVQRLNRVSYRTRYGPLGGGK

[0072]

TDFYPSQIKVRWFRNDQEETAGVMSTNLIRNGDWTQILVLMLEMTQQRGDVYTCHVEHPSLQSPITVE WRAQSESAQSKGGGSLEIEAFLERENTALET RVAELRQVRQLRNRVSQYRTRYGPLGGGK
전장 야생형 DQB1*05:01 (서열 번호: 5) MSWKKSLRIPGDLRVATVTLMLAILSSSLAEGRDSPEDFVYQFKGLCYFTNGTERVRGVTRHIYNREE YVRFDSDVGVRVAVTPQGRPVAEYWNQKEVLEGARASVDRVCRHNYEVAYRGILQRRVEPTVTISPS RTEALNHNLLICSUTDFYPSQIKVRWFRNDQEETAGVSTPLIRNGDWTQILVLMLEMTQQRGDVYT CHVEHPSLQSPITVEWRAQSESAQSKMLSGVGGFVLGLIFLGLGLIIRQSRKGLLH
알파 사슬
DQA1*01:01 세포외 도메인 (서열 번호: 6) EDIVADHVASCQVNLVYQFYGPSGQYTHEFDGDEEFYVDLERKETAWRWPEFSKFGGDFPQGALRNMAV AKHNLNIMIKRYNSTAATNEVPEVTVFSKSPVTLGQPNLTICLVNIFPPVNI TWLSNGQSVTEGVS ETSFLSKSDHSFFKISYLTFLPSADEIYDCKVEHWGLDQPLLKHWEPEIPAPMSELTET
DQA1*01:01 세포외 도메인 (서열 번호: 7) GAGGACATCGTGGCCGATCACGTGGCAAGCTGCGCGTGAACCTGTACCACTTCTACGGCCCTCTGG CCAGTACACCCATGAATTTGATGGAGATGAGGAGTTCTACGTGGACCTGGAGAGGAAGGAGACTGCCT GGCGGTGGCCCTGAGTTCAGCAATTTGGAGGTTTGAACCGCAGGGTGCACTGAGAAACATGGCTGTG GCAAAACACAACTTGAACATCATGATTAAACGCTACAACCTCTACCGCTGTACCAATGAGGTTCTGA GGTCACAGTGTTCCTCAAGTCTCCCGTGACACTGGGTGAGCCCAACACCTCATTTGTCTTGTGACAC ACATCTTTCCTCTGTGGTCAACATCACATGGCTGAGCAATGGGCGAGTCAGTCACAGAAAGGTGTTCT GAGACCAGCTTCCTCTCCAAGAGTGATCATTCTCTTCAAGATCAGTTACCTCACCTTCCTCCCTTC TGCTGATGAGATTTATGACTGCAAGGTGGAGCACTGGGCGCTGGACCAGCCTCTTCTGAAACACTGGG AGCCTGAGATTCCAGCCCCATATGTCAGAGCTCACAGAGACT
신호 펩티드; DQA1*01:01 세포외 도메인; Gly/Ser 링커, Zip 서열 및 His 태그 서열 (서열 번호: 8) MMRPVIVLVLLFATSALAEDI VADHVASCQVNLVYQFYGPSGQYTHEFDGDEEFYVDLERKETAWRWPEF SKFGGDFPQGALRNMAVAKHNLNIMIKRYNSTAATNEVPEVTVFSKSPVTLGQPNLTICLVNIFPPV VNITWLSNGQSVTEGVSFSLSKSDHSFFKISYLTFLPSADEIYDCKVEHWGLDQPLLKHWEPEIPA PMSELTETGGGSLEIRAAFLRQNTALRTEVAELEQEVQRLNEVVSQYETRYGPLGGGKGSHHHHH
신호 펩티드 (피브로인 경쇄 유래)
MMRPVIVLVLLFATSALA (서열 번호: 9)

[0073] MHC 클래스 II 분자가 항원 펩티드와 복합체를 형성할 때, 10-30개 아미노산 길이의 항원 펩티드는 펩티드 결합 홈(groove)에 결합하고 CD4+ 세포에 세포외 제시된다. 알파 사슬과 베타 사슬은 모두 다음과 같은 두 개의 별도 도메인들로 폴딩된다: 알파 폴리펩티드의 경우 알파-1 및 알파-2, 베타 폴리펩티드의 경우 베타-1 및 베타-2. CD4에 의해 인식되고 결합되는 L114, V116, V143, L158, 및 M160의 불변 잔기는 베타 폴리펩티드의 베타-2 도메인에 위치한다. 제시된 항원을 보유하는 개방형 펩티드-결합 홈은 알파-1과 베�타-1 도메인 사이에서 발견된다. CD4+ T 세포와 상호작용할 때, MHC 클래스 II 복합체는 T 세포 표면에서 발현된 T 세포 수용체(TCR)와 상호작용한다. 또한, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 T 세포 표면에서 발현된 CD4와 약하게 상호작용($K_D > 2mM$)한다. 표준 CD4 아미노산 서열 (UniProt - P01730)이 표 2에 제공된다 (서열 번호: 10).

[0074] 표 2: 인간 CD4 아미노산 서열

MNRGVPFRHLLVLQLALLPAATQGGKVVGLGKGDVELTCTASQKKSIFHWNKSNQIKILGNQGSFLT KGPSKLNDRADSRRLWDQGNFPLI IKNLKIEDSDTYICEVEDQKEEVQLLVFGLTANS DTHLLQGQSLT LTLESPPGSSPSVQCRSPRGKNIQGGKTLVSQLELQDSGTWCTVLQNKQKVEFKIDIVVLAFAQKASSI VYKKEGEQVEFSFLAFTVEKLTGSSELWWQAERASSSKSWITFDLKNKEVSVKRVTDQPKLQMGKKLPL HLTLPQALPQYAGSGNLTLEAKTGKLGQEVNLVVMRATQLQKNLTCEVWGPTSPKMLSLKLENKEAK VSKREKAVVWLNPEAGMWQCLLSDSGQVLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFGLGIFFCV RCRHRRRQAERMSQIKRLLSEKKTQCQPHRFQKTCSPI (서열 번호: 10)

[0075]

[0076] 본원에 사용된 용어 "T 세포 수용체"(TCR)는 표적 항원과 특이적으로 상호작용할 수 있는 이중 세포-표면 수용체를 지칭한다. 본원에 사용된 "TCR"은 자연 발생 및 비-자연 발생 TCR, 전장 TCR 및 이의 항원 결합 부분; 키메라 TCR, TCR 융합 구조체, 및 합성 TCR을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 인간에서 TCR은 T 세포의 표면에서 발현되며 T 세포 인식 및 항원 제시 세포의 표적화를 담당한다. 항원 제시 세포(APC)는 주조직 적합성 복합체(MHC 클래스 I 또는 MHC 클래스 II; HLA 분자, 예를 들어, HLA 클래스 II 분자와 복합체화된 것으로 본원에서 또한 지칭됨)와 복합체화된 외래 단백질(항원)의 단편을 도시한다. TCR은 펩티드:HLA 복합체를 인식하고 결합하고 T 세포에 의해 발현되는 CD8 (MHC 클래스 I 분자의 경우) 또는 CD4 (MHC 클래스 II 분자의 경우)를 모집

하여 TCR을 활성화한다. 활성화된 TCR은 APC의 파괴를 포함하여 하류 신호전달 및 면역 반응을 시작한다.

[0077] 일반적으로, TCR은 이황화 결합으로 상호 연결된 두 개의 사슬, 즉 알파 사슬과 베타 사슬(또는 덜 일반적으로 감마 사슬과 델타 사슬)을 포함할 수 있다. 각 사슬은 가변 도메인(알파 사슬 가변 도메인 및 베타 사슬 가변 도메인)과 불변 영역(알파 사슬 불변 영역 및 베타 사슬 불변 영역)을 포함한다. 가변 도메인은 세포막의 말단에 위치하며 가변 도메인은 항원과 상호작용한다. 불변 영역은 세포막에 근접하게 위치한다. TCR은 막횡단 영역 및 짧은 세포질 꼬리를 추가로 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 “불변 영역”은 존재하는 경우 막횡단 영역 및 세포질 꼬리 뿐만 아니라 전통적인 “불변 영역”을 포함한다.

[0078] 가변 도메인은 상보성 결정 영역 (CDRs)으로 명명되는 초가변성 영역으로 더 세분화될 수 있는데, 이들 사이에는 프레임워크 영역 (FR)이라고 명명되는 좀더 보존적인 영역이 끼어있다. 각각의 알파 사슬 가변 도메인 및 베타 사슬 가변 도메인은 다음과 같은 3개의 CDR 및 4개의 FR을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 각 가변 도메인은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 포함한다. 각 사슬에 있는 3개의 CDR 모두가 항원 결합에 관여하지만, CDR3은 일차 항원 결합 영역으로 여겨지는 반면, CDR1 및 CDR2는 주로 HLA 분자를 인식하는 것으로 여겨진다.

[0079] 명시적으로 언급되지 않고 문맥이 달리 나타내지 않는 한, 용어 “TCR”은 또한 본원에 개시된 임의의 TCR의 항원-결합 단편 또는 항원-결합 부분을 포함하고, 1가 및 2가 단편 또는 부분, 및 단일 사슬 TCR을 포함한다. “TCR”이라는 용어는 T 세포의 표면에 결합된 자연 발생 TCR에 제한되지 않는다. 본원에 사용된 용어 “TCR”은 T 세포 이외의 세포 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이 자연적으로 발현하거나 CD4를 발현하도록 변형된 세포)의 표면 상에서 발현되는 본원에 기재된 TCR 또는 세포막이 없는 본원에 기재된 TCR (예를 들어, 단리된 TCR 또는 가용성 TCR)을 또한 지칭한다.

[0080] “항원 결합 분자”, “TCR의 일부” 또는 “TCR 단편”은 전체보다 작은 TCR의 임의의 부분을 지칭한다. 항원 결합 분자는 항원성 CDR을 포함할 수 있다.

[0081] “항원”은 면역 반응을 유발하거나 TCR에 의해 결합될 수 있는 임의의 분자, 예를 들어 펩티드를 지칭한다. 본원에 사용된 “에피토프”는 면역 반응을 유발하거나 TCR에 의해 결합될 수 있는 폴리펩티드의 일부를 지칭한다. 면역 반응은 항체 생산 또는 특이적인 면역학적-적격 세포의 활성화 또는 둘 모두를 포함할 수 있다. 당업자는 사실상 모든 단백질 또는 펩티드를 포함하는 임의의 거대분자가 항원으로 작용할 수 있음을 쉽게 이해할 것이다. 항원 및/또는 에피토프는 내인성으로 발현, 즉, 게놈 DNA에 의해 발현될 수 있거나 또는 재조합으로 발현될 수 있다. 항원 및/또는 에피토프는 질병에 걸린 세포, 예를 들어 암 세포와 같은 특정 조직에 특이적일 수 있거나 광범위하게 발현될 수 있다. 또한, 더 큰 분자의 단편은 항원으로 작용할 수 있다. 한 측면에서, 항원은 종양 항원이다. 에피토프는 더 긴 폴리펩티드 (예: 단백질)에 존재할 수 있거나 에피토프는 더 긴 폴리펩티드의 단편으로 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 에피토프는 구조적 적합성 복합체(MHC; 또한 본원에서 HLA 분자, 예를 들어 HLA 클래스 1 분자와 복합체화된 것으로 지칭됨)와 복합체를 형성한다.

[0082] 용어 “자가”는 차후 다시 도입될 개체와 동일한 개체로부터 유래한 임의의 물질을 지칭한다. 예를 들어, 자가 T 세포 요법은 동일한 대상체로부터 단리된 T 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 용어 “동종(allogeneic)”은 이후 동일한 종의 또 다른 개체에게 도입되는, 한 개체에서 유래한 임의의 물질을 지칭한다. 예를 들어, 동종 T 세포 이식은 대상체 이외의 공여자로부터 얻은 T 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0083] “암”은 신체에서 통제되지 않은 비정상 세포의 성장을 특징으로 하는 다양한 질병의 광범위한 그룹을 지칭한다. 조절되지 않은 세포 분열과 성장은, 주변 조직을 침범하고 림프계나 혈류를 통해 신체의 먼 부분으로 전이될 수도 있는 악성 종양을 형성시킨다. “암” 또는 “암 조직”은 종양을 포함할 수 있다. 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 암의 예는 림프종, 백혈병 및 기타 백혈구 악성종양을 포함하는 면역계의 암을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 측면들에서, 본 발명의 방법은, 예를 들어, 흑색종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 위암, 자궁암, 폐암, 호지킨병, 비-호지킨 림프종(NHL), 식도암, 소장암, 요도암, 만성 또는 급성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병(ALL)(비 T 세포 ALL 포함), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 방광암, 신장암 또는 요관암, 신우암, 신경교종, 편평세포암, 및 상기 암들의 조합에서 유래한 종양의 종양 크기를 감소시키는데 사용될 수 있다. 특정 암은 화학 요법 또는 방사선 요법에 반응할 수 있고 또는 암은 난치성일 수 있다. 난치성 암은 수술로 교정할 수 없는 암을 말하며, 암은 초기에 화학 요법이나 방사선 요법에 반응하지 않거나 또는 이러한 암은 시간이 지남에 따라 반응하지 않게 된다.

- [0084] 본원에서 "무진행 생존"이라는 용어는 PFS로 약칭될 수 있으며 치료 일자로부터 악성 림프종에 대한 개정된 IWG 응답 기준에 따른 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망일자까지의 시간을 지칭한다.
- [0085] "전체 생존"이라는 용어는 OS로 약칭될 수 있으며 치료일로부터 사망일까지의 시간으로 정의된다.
- [0086] 본원에 사용된 용어 "감염"은 외부 물질에 의한 하나 이상의 신체 조직의 임의 유형의 침입을 지칭한다. "감염"이라는 용어는 바이러스(바이로이드 및 프리온 포함), 박테리아, 진균, 기생충, 및 이들의 임의의 조합에 의한 감염을 제한 없이 포함한다.
- [0087] 본원에서 사용된 용어 "림프구"는 자연 살해(NK) 세포, T 세포 또는 B 세포를 포함한다. NK 세포는 선천 면역 시스템의 주요 구성 요소를 나타내는 일종의 세포독성 (세포 독성) 림프구이다. NK 세포는 종양 및 바이러스에 감염된 세포를 거부한다. 이것은 세포자멸 또는 세포예정사 과정을 통해 작동한다. 이들은 세포를 사멸시키기 위해 활성화가 필요하지 않기 때문에 "자연 살해자"라 명명되었다. T 세포는 세포-매개-면역 (항체 관여하지 않음)에서 중요한 역할을 한다. T-세포 수용체(TCR)는 T 세포를 다른 림프구 유형과 구별시킨다. 면역계의 특수 기관인 흉선은 주로 T 세포의 성숙을 담당한다. T 세포에는 다음과 같은 6가지 유형이 있다: 헬퍼 T-세포 (예를 들어, CD4+ 세포), 세포독성 T-세포 (TC, 세포독성 T 림프구, CTL, T-살해 세포, 세포용해 T 세포, CD8+ T-세포 또는 살해 T 세포로도 공지됨), 기억 T-세포 ((i) 줄기 기억 T_{SCM} 세포는, 나이브 세포와 마찬가지로, CD45RO, CCR7+, CD45RA+, CD62L+ (L-셀렉틴), CD27+, CD28+ 및 IL-7R α 이지만, 이들은 또한 많은 양의 CD95, IL-2R β , CXCR3, 및 LFA-1를 발현하고, 기억 세포 특유의 수많은 기능적 속성들을 보여준다); (ii) 중심 기억 T_{CM} 세포는 L-셀렉틴 및 CCR7을 발현하고, 이들은 IL-2를 분비하지만, IFN γ 또는 IL-4는 분비하지 않으며, 및 (iii) 이펙터 기억 T_{EM} 세포, 그러나 이는 L-셀렉틴 또는 CCR7을 발현하지 않으나 IFN γ 및 IL-4와 같은 이펙터 사이토카인을 생성한다), 조절 T-세포 (Tregs, 억제 T 세포, 또는 CD4+CD25+ 조절 T 세포), 자연 살해 T-세포 (NKT) 및 감마 델타 T-세포. 반면에 B 세포는 체액성 면역 (항체 관여함)에서 주요 역할을 한다. B세포는 항체와 항원을 만들어 항원 제시 세포(APC)의 역할을 하고 항원 상호작용에 의해 활성화된 후 기억 B세포로 변한다. 포유류에서 미성숙 B 세포는 골수에서 형성되는데, 여기서 그 이름이 유래한다.
- [0088] 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열을 지칭하기 위해 본원에서 사용될 때 용어 "변형된" 및 "돌연변이된"은 야생형 서열 또는 특정 참조 서열에 대한 서열의 변화를 지칭한다. "변형된" 및 "돌연변이된"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 변형되거나 돌연변이된 서열(예: 변형된 베타 사슬 서열)을 만드는 과정의 단계를 요구하지 않는다. 오히려, 이들 용어는 참조 서열, 예를 들어 야생형 서열에 비해 변형되거나 돌연변이된 서열에 변이가 있음을 나타낸다. 예를 들어, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 치환 돌연변이를 포함하는 DQ 베타 사슬은 야생형 DQ 베타 사슬이 언급된 DQ 베타 사슬에 도달하도록 물리적으로 변경될 것을 요구하지 않으며; 오히려, 적절하게 정렬되었을 때, 언급된 DQ 베타 사슬은 언급된 위치(잔기 114)에서 야생형 또는 참조 DQ 베타 사슬의 상응하는 위치의 아미노산 잔기와 상이한 아미노산 잔기를 포함한다.
- [0089] 본원에 사용된 용어 "임의의 아미노산"은 임의의 공지된 아미노산을 의미한다. 아미노산은 (i) 아민 (-NH₂) 작용기, (ii) 카르복실 (-COOH) 작용기, 및 (iii) 측쇄 (R 그룹)를 포함하는 유기 화합물이며, 여기서 측쇄는 각각의 아미노산에 대해 특이적이다. 이것은 임의의 자연 발생 아미노산 뿐만 아니라 그의 임의의 변형 및 변이체를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 약 500개의 자연 발생 아미노산이 있으며 그 중 20개는 유전자 코드에 의해 인코딩된다. 양전하를 띤 측쇄가 있는 아미노산에는 아르기닌(Arg; R), 히스티딘(His, H) 및 리신(Lys; K)이 있다. 음전하를 띤 측쇄를 가진 아미노산에는 아스파르트산(Asp; D) 및 글루탐산(Glu; E)이 있다. 극성 비하전 측쇄가 있는 아미노산에는 세린(Ser, S), 트레오닌(Thr, T), 글루타민(Gln, Q) 및 아스파라긴(Asn, N)이 있다. 소수성 측쇄를 갖는 아미노산에는 알라닌(Ala; A), 이소류신(Ile; I), 류신(Leu; L), 메티오닌(Met; M), 페닐알라닌(Phe; F), 발린(Val; V), 트립토판(Trp; W), 티로신(Tyr; Y)이 있다. 트립토판(Trp; W), 티로신(Tyr; Y) 및 메티오닌(Met; M)도 극성 및/또는 양친매성으로 분류될 수 있으며, 이러한 아미노산은 단백질 또는 지질막의 표면에서 종종 발견될 수 있다. 또 다른 아미노산에는 시스테인(Cys; C), 셀레노시스테인(Sec; U), 글리신(Gly; G) 및 프롤린(Pro; P)이 포함된다.
- [0090] 본원에 사용된 "에 상응하는 위치에서"는 폴리뉴클레오타이드에서 특정 아미노산 잔기, 예를 들어, 특정 아미노산 위치 또는 폴리펩티드에서 특정 핵산, 예를 들어, 특정 핵산 위치를 식별하기 위한 수단으로 사용된다. 이러한 위치는 문제 서열을 참조 서열과 적절하게 정렬함으로써 결정될 수 있다. 당업자는 서열들을 정렬하여 상대 위치를 결정하는 방법을 용이하게 이해할 것이다. 예를 들어, www.ebi.ac.uk에서 이용가능한 "Clustal Omega Multiple Sequence Alignment" (2019년 5월 25일 최종 방문)을 비롯한 (이에 제한되지 않음) 다양한 정렬 툴

들을 이용할 수 있다.

- [0091] “유전자 조작된” 또는 “조작된”이라는 용어는 코딩 또는 비-코딩 영역 또는 이의 일부를 결실시키거나 코딩 영역 또는 이의 일부를 삽입하는 것을 포함하는 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 세포의 게놈을 변형시키는 방법을 지칭한다. 일부 측면에서, 변형된 세포는 CD4를 발현하는 림프구, 예를 들어, T 세포 또는 변형된 세포이며, 이는 환자 또는 공여자로부터 얻을 수 있다. 이러한 세포는 세포의 게놈에 통합되는 외인성 구조체, 가령, 예를 들어, 본원에 개시된 T 세포 수용체 (TCR)를 발현하도록 변형될 수 있다. 일부 측면에서, 세포는 CD4를 발현하도록 변형된다.
- [0092] “면역 반응”은 면역계의 세포 (예를 들어, T 림프구, B 림프구, 자연 살해(NK) 세포, 대식세포, 호산구, 비만 세포, 수지상 세포 및 호중구) 및 이들 세포 중 어느 하나 또는 간에 의해 생성되는 가용성 거대분자 (Abs, 사이토카인, 및 보체 포함)의 작용을 지칭하며, 병원체들로 감염된 침습성 병원체들, 세포들 또는 조직들, 암 또는 그 외 이상 세포들, 또는, 자가면역 또는 병리학적 염증의 경우, 정상 세포 또는 조직들의 선택적 표적화, 이에 대한 결함, 손상, 파괴 및/또는 이의 신체로부터의 제거를 가져올 수 있다.
- [0093] “면역요법”이라는 용어는 면역 반응을 유도, 향상, 억제 또는 그 외 방식으로 변형하는 것을 포함하는 방법에 의해 질병에 걸리거나 이러한 질병에 걸릴 또는 질병이 재발할 위험이 있는 대상체를 치료하는 것을 지칭한다. 면역요법의 예에는 T 세포 요법이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. T 세포 요법에는 입양 T 세포 요법, 종양 침윤 림프구(TIL) 면역요법, 자가 세포 요법, 조작된 자가 세포 요법(eACT) 및 동종 T 세포 이식이 포함될 수 있다.
- [0094] 본원에 기재된 면역요법에 사용되는 세포는 당업계에 공지된 임의의 출처들로부터 유래할 수 있다. 예를 들어, T 세포는 조혈 줄기 세포 집단으로부터 시험관내 분화될 수 있고, 또는 T 세포는 대상체로부터 수득될 수 있다. T 세포는 예를 들어 말초 혈액 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 체대혈, 흉선 조직, 감염 부위의 조직, 복수, 흉수, 비장 조직 및 종양으로부터 얻을 수 있다. 또한, T 세포는 당업계에서 이용가능한 하나 이상의 T 세포주로부터 유래될 수 있다. T 세포는 또한 FICOLL™분리 및/또는 성분채집과 같은 당업자에게 공지된 수많은 기술을 사용하여 대상체로부터 수집된 혈액 단위로부터 얻을 수 있다. T 세포 요법을 위해 T 세포를 분리하는 또 다른 방법들은 미국 특허출원 공개공보 2013/0287748에 개시되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참고로 포함된다. 면역요법은 또한 대상체에게 변형된 세포를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 이때 변형된 세포는 본원에 개시된 CD4 및 TCR을 발현한다. 일부 측면에서, 변형된 세포는 T 세포가 아니다.
- [0095] 본원에 사용된 “환자”는 암(예를 들어, 림프종 또는 백혈병)을 앓고 있는 임의의 인간을 포함한다. 용어 “대상체” 및 “환자”는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.
- [0096] “펩티드”, “폴리펩티드” 및 “단백질”이라는 용어는 상호교환적으로 사용되며, 펩티드 결합에 의해 공유 연결된 아미노산 잔기로 구성된 화합물을 지칭한다. 단백질 또는 펩티드는 최소 2개의 아미노산을 포함해야 하며, 단백질 또는 펩티드의 서열을 구성할 수 있는 아미노산의 최대 수에는 제한이 없다. 폴리펩티드는 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 2개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩티드 또는 단백질을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 이 용어는, 예를 들어, 해당 분야에서 통상적으로 펩티드, 올리고펩티드 및 올리고머로도 지칭되는 짧은 사슬, 및 해당 분야에서 일반적으로 많은 유형들이 존재하는 단백질로 지칭되는 긴 사슬 모두를 지칭한다. “폴리펩티드”는, 그 중에서도, 예를 들어 생물학적으로 활성인 단편, 실질적으로 상동성인 폴리펩티드, 올리고펩티드, 동종이량체, 이종이량체, 폴리펩티드의 변이체, 변형된 폴리펩티드, 유도체, 유사체, 융합 단백질을 포함한다. 폴리펩티드는 천연 펩티드, 재조합 펩티드, 합성 펩티드, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0097] 본원에 사용된 “자극”은 자극 분자와 이의 동족 리간드의 결합에 의해 유도된 일차 반응을 지칭하며, 여기서 결합은 신호 전달 이벤트를 매개한다. “자극 분자”는 항원 제시 세포 상에 존재하는 동족 자극 리간드와 특이적으로 결합하는 T 세포, 예를 들어, T 세포 수용체(TCR)/CD4 복합체 상의 분자이다. “자극 리간드”는 항원 제시 세포(예: aAPC, 수지상 세포, B-세포 등) 상에 존재할 때 T 세포 상의 자극 분자와 특이적으로 결합함으로써, 활성화, 면역 반응의 개시, 증식 등을 비롯한 (그러나 이에 제한되지 않음) T 세포에 의한 일차 반응을 매개할 수 있다. 자극 리간드는 펩티드가 로딩된 MHC 클래스 II 분자, 항-CD4 항체, 항-CD28 항체, 항-CD2 항체, 및 항-CD3 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0098] 대상체를 “치료” 또는 “치료하는 것”은 질병과 관련된 증상, 합병증 또는 상태, 또는 생화학적 징후의 발병, 진행, 발달, 중증도 또는 재발을 역전, 완화, 개선, 억제, 감속 또는 예방할 목적으로 대상체에 대해 수행되는 모든 유형의 개입 또는 절차 또는 활성제의 투여를 지칭한다. 한 측면에서, “치료” 또는 “치료하는

것”은 부분 관해를 포함한다. 또 다른 측면에서, “치료” 또는 “치료하는 것”은 완전 관해를 포함한다.

[0099] 대안 (예를 들어, “또는”)의 사용은 대안들 중 하나, 둘 모두 또는 이들의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에서 사용되는 부정관사 “하나 (“a” 또는 “an”)는 인용되거나 열거된 구성요소의 “하나 이상”을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.

[0100] 용어 “약” 또는 “본질적으로 포함하는”은 해당 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 결정된 특정 수치 또는 조성에 대해 허용가능한 오차 범위 내에 있음을 지칭하며, 이는 부분적으로 그 수치 또는 조성이 어떻게 측정 또는 결정되는지, 즉, 측정 시스템의 한계에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, “약” 또는 “본질적으로 포함하는”은 당업계의 관행에 따라 1 이내 또는 1 초과의 표준 편차를 의미할 수 있다. 대안적으로, “약” 또는 “본질적으로 포함하는”은 최대 10%(즉, $\pm 10\%$)의 범위를 의미할 수 있다. 예를 들어, 약 3mg은 (10%의 경우) 2.7mg과 3.3mg 사이의 임의의 수치를 포함할 수 있다. 또한, 특히 생물학적 시스템 또는 프로세스와 관련하여 이 용어는 소정의 수치의 최대 10배 또는 최대 5배 값을 의미할 수 있다. 특정 수치 또는 조성이 출원 및 청구범위에 제공되는 경우, 달리 명시되지 않는 한 “약” 또는 “본질적으로 포함하는”의 의미는 해당 특정 수치 또는 조성에 대해 허용가능한 오차 범위 내에 있는 것으로 가정해야 한다.

[0101] 본원에 기재된 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비율 범위 또는 정수 범위는, 달리 명시되지 않는 한, 인용된 범위 내의 임의의 정수 값 그리고 적절한 경우 이의 분율 (예를 들어, 소정의 정수의 10분의 1 및 100분의 1)을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0102] 본 발명의 다양한 측면들을 다음 하위섹션에서 더 자세히 설명한다.

[0103] II. 본 발명의 조성물

[0104] 본 발명은 CD4 결합이 향상된 HLA 클래스 II 분자에 관한 것이다. 본 발명의 특정 측면은 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자에 관한 것으로, 여기서 베타 사슬은 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 특정 측면에서, 베타 사슬의 하나 이상의 돌연변이는 CD4에 대한 베타 사슬의 친화도를 증가시킨다. 특정 측면에서, 베타 사슬은 HLA-DQ (“DQ”) 베타 사슬이다.

[0105] II.A.MHC 클래스 II 분자

[0106] 인간 백혈구 항원(HLA) 체계 (인간의 구조적 적합성 복합체[MHC])는 면역계의 중요한 부분이며 6번 염색체에 위치한 유전자에 의해 제어된다. 이것은 항원성 펩티드를 T 세포의 T 세포 수용체(TCR)에 제시하도록 특성화된 세포 표면 분자를 인코딩한다. (또한 면역계의 개요를 참조하라.) 항원 (Ag)을 제시하는 MHC 분자들은 다음과 같은 2가지 주요 분류로 나뉜다: 클래스 I MHC 분자 및 클래스 II MHC 분자.

[0107] 클래스 II MHC 분자는 전문 항원 제시 세포 (APC)의 표면에 막횡단 당단백질로서 존재한다. 온전한 클래스 II 분자는 알파 사슬과 베타 사슬로 구성된다. 다음과 같은 HLA 복합체의 3개 유전자좌가 MHC 클래스 II 단백질을 인코딩한다: HLA-DP, HLA-DQ 및 HLA-DR. CD4 분자를 발현하는 T 세포는 클래스 II MHC 분자와 반응한다. 이 림프구는 종종 이펙터 및 헬퍼 기능을 가지며 세포내 병원체에 감염된 자가 세포를 제거하거나 세포의 기생충을 파괴하고 CD8 T 세포와 같은 다른 T 세포를 돕는 반응을 활성화한다. 전문 APC만이 클래스 II MHC 분자를 발현하기 때문에 이들 세포만이 CD4 T 세포에 대한 항원을 제시한다 (CD4는 MHC 클래스 II 분자의 알파 및 베타 사슬의 알파-2 및 베타-2 도메인의 비다형성 부분에 각각 결합한다).

[0108] 일부 측면에서, HLA 클래스 II 알파 및 베타 사슬은 HLA-DP, HLA-DQ 및 HLA-DR 대립유전자에서 선택된다. 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 베타 사슬은 HLA-DQ 대립유전자이다. 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 알파 사슬은 HLA-DQ 대립유전자이다.

[0109] 많은 HLA-DQ 대립유전자가 당업계에 공지되어 있고, 임의의 공지된 대립유전자가 본 발명에 사용될 수 있다. HLA-DQ 알파 사슬 및 베타 사슬 대립유전자의 예를 표 1에 나타낸다. 업데이트된 HLA 대립유전자 목록은 hla.alleles.org/ (2019년 7월 10일 최종 방문)에 제공된다.

[0110] II.A.1.MHC 클래스 II 베타 사슬

[0111] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DQ 베타 사슬을 포함하고, 이때 DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 포함한다. 류신 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 류신 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신

이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 발린이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 이소류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 페닐알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 티로신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판이다.

[0112] 일부 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 소수성 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함한다.

[0113] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DQ 베타 사슬을 포함하고, 이때 DQ 베�타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 발린 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 발린 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 이소류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 페닐알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 티로신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 트립토판이다.

[0114] 일부 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 소수성 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함한다.

[0115] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DQ 베타 사슬을 포함하고, 이때 DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산을 포함한다. 아스파라긴 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 아스파라긴 이외의 아미노산은 극성의 비하전된 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 세린이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 트레오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 글루타민이다.

[0116] 일부 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 극성의 비하전된 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은

극성의 비하전된 측쇄를 포함한다.

- [0117] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DQ 베타 사슬을 포함하고, 이때 DQ 베�타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산을 포함한다. 이소류신 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 이소류신 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 발린이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 페닐알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 티로신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 트립토판이다.
- [0118] 일부 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 소수성 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함한다.
- [0119] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DQ 베타 사슬을 포함하고, 이때 DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산을 포함한다. 세린 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 세린 이외의 아미노산은 전기적으로 하전된 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르기닌, 히스티딘 및 리신으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르기닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 히스티딘이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 리신이다.
- [0120] 일부 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 전기적으로 하전된 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 전기적으로 하전된 측쇄를 포함한다.
- [0121] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DQ 베타 사슬을 포함하고, 이때 DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산을 포함한다. 프롤린 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 프롤린 이외의 아미노산은 극성의 비하전된 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 및 글루타민으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 세린이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 트레오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 아스파라긴이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 글루타민이다.
- [0122] 일부 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 극성의 비하전된 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어,

적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 극성의 비하전된 측쇄를 포함한다.

[0123] 본 발명의 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 야생형 DQ 베타 사슬에 비해 둘 이상의 치환 돌연변이를 포함하는 DQ 베타 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, DQ 베타 사슬은 야생형 DQ 베타 사슬에 비해 적어도 2개의 돌연변이, 적어도 3개의 돌연변이, 적어도 4개의 돌연변이, 적어도 5개의 돌연변이, 적어도 6개의 돌연변이, 적어도 7개의 돌연변이, 적어도 8개의 돌연변이, 적어도 9개의 돌연변이, 또는 적어도 10개의 돌연변이를 포함한다.

[0124] 특정 측면들에서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산 및 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 특정 측면들에서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산; 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산; 및 다음 중 적어도 3개를 포함한다: (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, 및 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산.

[0125] 일부 측면들에서, DQ 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산; (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산; 및 (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산; (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산; (v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산; 및 (vi) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산을 포함한다.

[0126] 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산, 또는 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산 및 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다.

[0127] 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌, 및 글루타민으로부터 선택되고; (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; (v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르기닌, 히스티딘, 및 리신으로부터 선택되고; 그리고 (vi) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 및 글루타민으로부터 선택된다.

[0128] 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판이고; (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택된다. 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; 그리고 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판이고; 그리고 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판이고; (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이고; (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 글루타민이고; (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 발린이고; (v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 히스티딘이고; 그리고 (vi) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 글루타민이다.

- [0129] 특정 측면들에서, 본원에 기재된 DQ 베타 사슬은 참조 HLA 클래스 II 분자와 비교하여 CD4 단백질에 대해 증가된 친화도를 갖는다. 일부 측면에서, 참조 HLA 클래스 II 분자는 야생형 DQ 베타 사슬을 갖는 HLA 클래스 II 분자이다. 일부 측면에서, 참조 HLA 클래스 II 분자는 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 및/또는 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린을 포함하는 DQ 베타 사슬을 가지는 HLA 클래스 II 분자이다. 일부 측면에서, 참조 HLA 클래스 II 분자는 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴, (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린, 및/또는 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린을 포함하는 DQ 베타 사슬을 갖는 HLA 클래스 II 분자이다.
- [0130] 일부 측면에서, CD4에 대한 증가된 친화도는 CD4에 대한 참조 HLA 클래스 II 분자의 친화도 보다 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 25배, 적어도 약 30배, 적어도 약 35배, 적어도 약 40배, 적어도 약 45배, 적어도 약 50배, 적어도 약 75배, 적어도 약 100배, 적어도 약 200배, 적어도 약 300배, 적어도 약 400배, 적어도 약 500배, 적어도 약 1000배, 적어도 약 1500배, 적어도 약 2000배, 적어도 약 2500배, 적어도 약 3000배, 적어도 약 3500배, 적어도 약 4000배, 적어도 약 4500배, 또는 적어도 약 4000배 더 크다.
- [0131] 일부 측면에서, CD4에 대한 증가된 친화도는 CD4에 대한 참조 HLA 클래스 II 분자의 친화도 보다 적어도 약 1.5배 내지 적어도 약 5000배, 1.5배 내지 적어도 약 4000배, 1.5배 내지 적어도 약 3000배, 1.5배 내지 적어도 약 2000배, 1.5배 내지 적어도 약 1000배, 10배 내지 적어도 약 5000배, 10배 내지 적어도 약 4000배, 10배 내지 적어도 약 3000배, 10배 내지 적어도 약 2000배, 10배 내지 적어도 약 1000배, 10배 내지 적어도 약 900배, 10배 내지 적어도 약 800배, 10배 내지 적어도 약 700배, 10배 내지 적어도 약 600배, 10배 내지 적어도 약 500배, 10배 내지 적어도 약 400배, 10배 내지 적어도 약 300배, 10배 내지 적어도 약 200배, 10배 내지 적어도 약 100배, 100배 내지 적어도 약 5000배, 100배 내지 적어도 약 4000배, 100배 내지 적어도 약 3000배, 100배 내지 적어도 약 2000배, 100배 내지 적어도 약 1000배, 100배 내지 적어도 약 900배, 100배 내지 적어도 약 800배, 100배 내지 적어도 약 700배, 100배 내지 적어도 약 600배, 100배 내지 적어도 약 500배, 100배 내지 적어도 약 400배, 100배 내지 적어도 약 300배, 또는 100배 내지 적어도 약 200배 더 크다.
- [0132] 특정 측면들에서, DQ 베타 사슬은 HLA-DQB1*02, HLA-DQB1*03, HLA-DQB1*04, HLA-DQB1*05, 및 HLA-DQB1*06 대립유전자로부터 선택된 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DQ 베타 사슬은 HLA-DQB1*05 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DQ 베타 사슬은 HLA-DQB1*05:01 대립유전자를 포함한다.
- [0133] 특정 측면들에서, DQ 베타 사슬은 DQB1*02:01:01, DQB1*02:01:02, DQB1*02:01:03, DQB1*02:01:04, DQB1*02:01:05, DQB1*02:01:06, DQB1*02:01:07, DQB1*02:01:08, DQB1*02:01:09, DQB1*02:01:10, DQB1*02:01:11, DQB1*02:01:12, DQB1*02:01:13, DQB1*02:01:14, DQB1*02:01:15, DQB1*02:01:16, DQB1*02:01:17, DQB1*02:01:18, DQB1*02:01:19, DQB1*02:01:20, DQB1*02:01:21, DQB1*02:01:22, DQB1*02:01:23, DQB1*02:01:24, DQB1*02:01:25, DQB1*02:01:26, DQB1*02:01:27, DQB1*02:01:28, DQB1*02:01:29, DQB1*02:01:30, DQB1*02:01:31, DQB1*02:02:01:01, DQB1*02:02:01:02, DQB1*02:02:01:03, DQB1*02:02:01:04, DQB1*02:02:02, DQB1*02:02:03, DQB1*02:02:04, DQB1*02:02:05, DQB1*02:02:06, DQB1*02:02:07, DQB1*02:02:08, DQB1*02:02:09, DQB1*02:03:01, DQB1*02:03:02, DQB1*02:04, DQB1*02:05, DQB1*02:06, DQB1*02:07:01, DQB1*02:07:02, DQB1*02:08, DQB1*02:09, DQB1*02:10, DQB1*02:100, DQB1*02:101, DQB1*02:102, DQB1*02:103, DQB1*02:104, DQB1*02:105, DQB1*02:106, DQB1*02:107, DQB1*02:108, DQB1*02:109, DQB1*02:11, DQB1*02:110, DQB1*02:111, DQB1*02:112, DQB1*02:113, DQB1*02:114, DQB1*02:115, DQB1*02:116, DQB1*02:117, DQB1*02:118, DQB1*02:119, DQB1*02:12, DQB1*02:120, DQB1*02:121, DQB1*02:122, DQB1*02:123, DQB1*02:124, DQB1*02:125, DQB1*02:126, DQB1*02:127, DQB1*02:128, DQB1*02:129N, DQB1*02:13, DQB1*02:130, DQB1*02:131, DQB1*02:132N, DQB1*02:133, DQB1*02:134N, DQB1*02:135, DQB1*02:136, DQB1*02:137, DQB1*02:138, DQB1*02:139, DQB1*02:140, DQB1*02:141, DQB1*02:142, DQB1*02:14:01, DQB1*02:14:02, DQB1*02:15, DQB1*02:16, DQB1*02:17, DQB1*02:18N, DQB1*02:19, DQB1*02:20N, DQB1*02:21, DQB1*02:22, DQB1*02:23, DQB1*02:24, DQB1*02:25, DQB1*02:26, DQB1*02:27, DQB1*02:28, DQB1*02:29, DQB1*02:30, DQB1*02:31, DQB1*02:32, DQB1*02:33, DQB1*02:34, DQB1*02:35, DQB1*02:36, DQB1*02:37, DQB1*02:38, DQB1*02:39, DQB1*02:40, DQB1*02:41, DQB1*02:42,

DQB1*02:43, DQB1*02:44, DQB1*02:45, DQB1*02:46, DQB1*02:47, DQB1*02:48, DQB1*02:49, DQB1*02:50,
 DQB1*02:51, DQB1*02:52, DQB1*02:53Q, DQB1*02:54, DQB1*02:55, DQB1*02:56, DQB1*02:57, DQB1*02:58N,
 DQB1*02:59, DQB1*02:60, DQB1*02:61, DQB1*02:62, DQB1*02:63, DQB1*02:64, DQB1*02:65, DQB1*02:66,
 DQB1*02:67NX, DQB1*02:68, DQB1*02:69, DQB1*02:70, DQB1*02:71, DQB1*02:72, DQB1*02:73, DQB1*02:74,
 DQB1*02:75, DQB1*02:76, DQB1*02:77, DQB1*02:78, DQB1*02:79, DQB1*02:80, DQB1*02:81, DQB1*02:82,
 DQB1*02:83, DQB1*02:84, DQB1*02:85, DQB1*02:86, DQB1*02:87, DQB1*02:88, DQB1*02:89:01, DQB1*02:89:02,
 DQB1*02:90, DQB1*02:91, DQB1*02:92, DQB1*02:93, DQB1*02:94, DQB1*02:95, DQB1*02:96N, DQB1*02:97,
 DQB1*02:98, DQB1*02:99, DQB1*03:01:01:01, DQB1*03:01:01:02, DQB1*03:01:01:03, DQB1*03:01:01:04,
 DQB1*03:01:01:05, DQB1*03:01:01:06, DQB1*03:01:01:07, DQB1*03:01:01:08, DQB1*03:01:01:09,
 DQB1*03:01:01:10, DQB1*03:01:01:11, DQB1*03:01:01:12, DQB1*03:01:01:14, DQB1*03:01:01:15,
 DQB1*03:01:01:16, DQB1*03:01:01:17, DQB1*03:01:01:18, DQB1*03:01:01:19, DQB1*03:01:01:20,
 DQB1*03:01:02, DQB1*03:01:03, DQB1*03:01:04, DQB1*03:01:05, DQB1*03:01:06, DQB1*03:01:07,
 DQB1*03:01:08, DQB1*03:01:09, DQB1*03:01:10, DQB1*03:01:11, DQB1*03:01:12, DQB1*03:01:13,
 DQB1*03:01:14, DQB1*03:01:15, DQB1*03:01:16, DQB1*03:01:17, DQB1*03:01:18, DQB1*03:01:19,
 DQB1*03:01:20, DQB1*03:01:21, DQB1*03:01:22, DQB1*03:01:23, DQB1*03:01:24, DQB1*03:01:25,
 DQB1*03:01:26, DQB1*03:01:27, DQB1*03:01:28, DQB1*03:01:29, DQB1*03:01:30, DQB1*03:01:31,
 DQB1*03:01:32, DQB1*03:01:33, DQB1*03:01:34, DQB1*03:01:35, DQB1*03:01:36, DQB1*03:01:37,
 DQB1*03:01:38, DQB1*03:01:39, DQB1*03:01:40, DQB1*03:01:41, DQB1*03:01:42, DQB1*03:01:43,
 DQB1*03:01:44, DQB1*03:01:45, DQB1*03:01:46, DQB1*03:02:01:01, DQB1*03:02:01:02, DQB1*03:02:01:03,
 DQB1*03:02:01:04, DQB1*03:02:01:05, DQB1*03:02:01:06, DQB1*03:02:01:07, DQB1*03:02:01:08,
 DQB1*03:02:02, DQB1*03:02:03, DQB1*03:02:04, DQB1*03:02:05, DQB1*03:02:06, DQB1*03:02:07,
 DQB1*03:02:08, DQB1*03:02:09, DQB1*03:02:10, DQB1*03:02:11, DQB1*03:02:12, DQB1*03:02:13,
 DQB1*03:02:14, DQB1*03:02:15, DQB1*03:02:16, DQB1*03:02:17, DQB1*03:02:18, DQB1*03:02:19,
 DQB1*03:02:20, DQB1*03:02:21, DQB1*03:02:22, DQB1*03:02:23, DQB1*03:02:24, DQB1*03:02:25,
 DQB1*03:02:26, DQB1*03:02:27, DQB1*03:02:28, DQB1*03:02:29, DQB1*03:02:30, DQB1*03:03:02:01,
 DQB1*03:03:02:02, DQB1*03:03:02:03, DQB1*03:03:02:04, DQB1*03:03:02:05, DQB1*03:03:03, DQB1*03:03:04,
 DQB1*03:03:05, DQB1*03:03:06, DQB1*03:03:07, DQB1*03:03:08, DQB1*03:03:09, DQB1*03:03:10,
 DQB1*03:03:11, DQB1*03:03:12, DQB1*03:03:13, DQB1*03:03:14, DQB1*03:03:15, DQB1*03:03:16,
 DQB1*03:03:17, DQB1*03:03:18, DQB1*03:03:19, DQB1*03:03:20, DQB1*03:03:21, DQB1*03:04:01,
 DQB1*03:04:02, DQB1*03:04:03, DQB1*03:04:04, DQB1*03:05:01, DQB1*03:05:02, DQB1*03:05:03,
 DQB1*03:05:04, DQB1*03:06, DQB1*03:07, DQB1*03:08, DQB1*03:09, DQB1*03:100, DQB1*03:101, DQB1*03:102,
 DQB1*03:103, DQB1*03:104, DQB1*03:105, DQB1*03:106, DQB1*03:107, DQB1*03:108, DQB1*03:109,
 DQB1*03:10:01, DQB1*03:10:02:01, DQB1*03:10:02:02, DQB1*03:11, DQB1*03:110, DQB1*03:111, DQB1*03:112,
 DQB1*03:113, DQB1*03:114, DQB1*03:115, DQB1*03:116, DQB1*03:117, DQB1*03:118N, DQB1*03:119,
 DQB1*03:12, DQB1*03:120, DQB1*03:121, DQB1*03:122, DQB1*03:123, DQB1*03:124, DQB1*03:125, DQB1*03:126,
 DQB1*03:127, DQB1*03:128, DQB1*03:129, DQB1*03:13, DQB1*03:130, DQB1*03:131, DQB1*03:132, DQB1*03:133,
 DQB1*03:134, DQB1*03:135, DQB1*03:136, DQB1*03:137, DQB1*03:138, DQB1*03:139, DQB1*03:140,
 DQB1*03:141, DQB1*03:142, DQB1*03:143, DQB1*03:144, DQB1*03:145, DQB1*03:146, DQB1*03:147,
 DQB1*03:148, DQB1*03:149, DQB1*03:14:01, DQB1*03:14:02, DQB1*03:15, DQB1*03:150, DQB1*03:151,
 DQB1*03:152, DQB1*03:153, DQB1*03:154, DQB1*03:155, DQB1*03:156, DQB1*03:157, DQB1*03:158,
 DQB1*03:159, DQB1*03:16, DQB1*03:160, DQB1*03:161, DQB1*03:162, DQB1*03:163, DQB1*03:164, DQB1*03:165,
 DQB1*03:166, DQB1*03:167, DQB1*03:168, DQB1*03:169, DQB1*03:170, DQB1*03:171, DQB1*03:172,
 DQB1*03:173, DQB1*03:174, DQB1*03:175, DQB1*03:176, DQB1*03:177, DQB1*03:178, DQB1*03:179,
 DQB1*03:17:01, DQB1*03:17:02, DQB1*03:18, DQB1*03:180, DQB1*03:181, DQB1*03:182, DQB1*03:183,
 DQB1*03:184, DQB1*03:185, DQB1*03:186, DQB1*03:187, DQB1*03:188, DQB1*03:189, DQB1*03:190,
 DQB1*03:191, DQB1*03:192, DQB1*03:193, DQB1*03:194, DQB1*03:195, DQB1*03:196, DQB1*03:197Q,
 DQB1*03:198:01, DQB1*03:198:02, DQB1*03:199, DQB1*03:19:01, DQB1*03:19:02, DQB1*03:19:03,
 DQB1*03:19:04, DQB1*03:20, DQB1*03:200, DQB1*03:201, DQB1*03:202, DQB1*03:203, DQB1*03:204,
 DQB1*03:205, DQB1*03:206, DQB1*03:207, DQB1*03:208, DQB1*03:209, DQB1*03:21, DQB1*03:210, DQB1*03:211,
 DQB1*03:212, DQB1*03:213NX, DQB1*03:214, DQB1*03:215, DQB1*03:216, DQB1*03:217, DQB1*03:218,
 DQB1*03:219, DQB1*03:220, DQB1*03:221, DQB1*03:222, DQB1*03:223, DQB1*03:224, DQB1*03:225,

DQB1*03:226, DQB1*03:227, DQB1*03:228, DQB1*03:229, DQB1*03:22:01, DQB1*03:22:02, DQB1*03:230,
 DQB1*03:231, DQB1*03:232, DQB1*03:233, DQB1*03:234, DQB1*03:235, DQB1*03:236, DQB1*03:237N,
 DQB1*03:238, DQB1*03:239, DQB1*03:23:01, DQB1*03:23:02, DQB1*03:23:03, DQB1*03:24, DQB1*03:240,
 DQB1*03:241, DQB1*03:242, DQB1*03:243, DQB1*03:244, DQB1*03:245, DQB1*03:246, DQB1*03:247,
 DQB1*03:248, DQB1*03:249, DQB1*03:250, DQB1*03:251, DQB1*03:252, DQB1*03:253, DQB1*03:254,
 DQB1*03:255, DQB1*03:256, DQB1*03:257, DQB1*03:258, DQB1*03:259, DQB1*03:25:01, DQB1*03:25:02,
 DQB1*03:26, DQB1*03:260, DQB1*03:261, DQB1*03:262, DQB1*03:263, DQB1*03:264, DQB1*03:265, DQB1*03:266,
 DQB1*03:267, DQB1*03:268, DQB1*03:269N, DQB1*03:27, DQB1*03:270, DQB1*03:271, DQB1*03:272,
 DQB1*03:273, DQB1*03:274, DQB1*03:275, DQB1*03:277, DQB1*03:278, DQB1*03:279, DQB1*03:28, DQB1*03:280,
 DQB1*03:281, DQB1*03:282N, DQB1*03:283, DQB1*03:284, DQB1*03:285, DQB1*03:286, DQB1*03:287,
 DQB1*03:288, DQB1*03:289, DQB1*03:29, DQB1*03:290, DQB1*03:291, DQB1*03:292, DQB1*03:293, DQB1*03:294,
 DQB1*03:295, DQB1*03:296, DQB1*03:297, DQB1*03:298, DQB1*03:299, DQB1*03:30, DQB1*03:300, DQB1*03:301,
 DQB1*03:302, DQB1*03:303N, DQB1*03:304, DQB1*03:305, DQB1*03:306, DQB1*03:307, DQB1*03:308,
 DQB1*03:309, DQB1*03:31, DQB1*03:310N, DQB1*03:311, DQB1*03:312, DQB1*03:313, DQB1*03:314,
 DQB1*03:315, DQB1*03:316, DQB1*03:317:01, DQB1*03:317:02, DQB1*03:318, DQB1*03:319, DQB1*03:32,
 DQB1*03:320, DQB1*03:321, DQB1*03:322, DQB1*03:323, DQB1*03:324, DQB1*03:326, DQB1*03:327,
 DQB1*03:328, DQB1*03:329, DQB1*03:33, DQB1*03:330, DQB1*03:331, DQB1*03:332, DQB1*03:333,
 DQB1*03:334N4bp, DQB1*03:335, DQB1*03:336, DQB1*03:337, DQB1*03:338N, DQB1*03:339N, DQB1*03:34,
 DQB1*03:340N, DQB1*03:341, DQB1*03:342, DQB1*03:343, DQB1*03:344, DQB1*03:345, DQB1*03:346,
 DQB1*03:347, DQB1*03:348, DQB1*03:349, DQB1*03:35, DQB1*03:350, DQB1*03:351, DQB1*03:352, DQB1*03:353,
 DQB1*03:354N, DQB1*03:355, DQB1*03:356NX, DQB1*03:357N, DQB1*03:358N, DQB1*03:36, DQB1*03:37,
 DQB1*03:38:01, DQB1*03:38:02, DQB1*03:39, DQB1*03:40, DQB1*03:41, DQB1*03:42, DQB1*03:43, DQB1*03:44,
 DQB1*03:45, DQB1*03:46, DQB1*03:47, DQB1*03:48, DQB1*03:49, DQB1*03:50, DQB1*03:51, DQB1*03:52,
 DQB1*03:53, DQB1*03:54, DQB1*03:55, DQB1*03:56, DQB1*03:57, DQB1*03:58, DQB1*03:59, DQB1*03:60,
 DQB1*03:61, DQB1*03:62, DQB1*03:63, DQB1*03:64, DQB1*03:65, DQB1*03:66N, DQB1*03:67, DQB1*03:68,
 DQB1*03:69, DQB1*03:70, DQB1*03:71, DQB1*03:72, DQB1*03:73, DQB1*03:74, DQB1*03:75, DQB1*03:76,
 DQB1*03:77, DQB1*03:78, DQB1*03:79, DQB1*03:80, DQB1*03:81, DQB1*03:82, DQB1*03:83, DQB1*03:84N,
 DQB1*03:85, DQB1*03:86, DQB1*03:87, DQB1*03:88, DQB1*03:89, DQB1*03:90N, DQB1*03:91Q, DQB1*03:92,
 DQB1*03:93, DQB1*03:94, DQB1*03:95N, DQB1*03:96, DQB1*03:97, DQB1*03:98, DQB1*03:99Q,
 DQB1*04:01:01:01, DQB1*04:01:01:02, DQB1*04:01:02, DQB1*04:01:03, DQB1*04:01:04, DQB1*04:01:05,
 DQB1*04:02:01:01, DQB1*04:02:01:04, DQB1*04:02:01:05, DQB1*04:02:01:06, DQB1*04:02:01:07,
 DQB1*04:02:01:08, DQB1*04:02:01:09, DQB1*04:02:01:10, DQB1*04:02:02, DQB1*04:02:03, DQB1*04:02:04,
 DQB1*04:02:05, DQB1*04:02:06, DQB1*04:02:07, DQB1*04:02:08, DQB1*04:02:09, DQB1*04:02:10,
 DQB1*04:02:11, DQB1*04:02:12, DQB1*04:02:13, DQB1*04:02:14, DQB1*04:02:15, DQB1*04:02:16,
 DQB1*04:02:17, DQB1*04:02:18, DQB1*04:03:01, DQB1*04:03:02, DQB1*04:03:03, DQB1*04:04, DQB1*04:05,
 DQB1*04:06, DQB1*04:07, DQB1*04:08, DQB1*04:09, DQB1*04:10, DQB1*04:11, DQB1*04:12, DQB1*04:13,
 DQB1*04:14, DQB1*04:15, DQB1*04:16, DQB1*04:17, DQB1*04:18, DQB1*04:19, DQB1*04:20, DQB1*04:21,
 DQB1*04:22, DQB1*04:23, DQB1*04:24, DQB1*04:25N, DQB1*04:26, DQB1*04:27, DQB1*04:28, DQB1*04:29,
 DQB1*04:30, DQB1*04:31, DQB1*04:32, DQB1*04:33, DQB1*04:34, DQB1*04:35, DQB1*04:36N, DQB1*04:37,
 DQB1*04:38, DQB1*04:39, DQB1*04:40, DQB1*04:41N, DQB1*04:42, DQB1*04:43, DQB1*04:44, DQB1*04:45,
 DQB1*04:46N, DQB1*04:47, DQB1*04:48, DQB1*04:49, DQB1*04:50, DQB1*04:51, DQB1*04:52, DQB1*04:53,
 DQB1*04:54, DQB1*04:55, DQB1*04:56, DQB1*04:57, DQB1*04:58, DQB1*04:59N, DQB1*04:60, DQB1*04:61,
 DQB1*04:62, DQB1*05:01:01:01, DQB1*05:01:01:02, DQB1*05:01:01:03, DQB1*05:01:01:04, DQB1*05:01:01:05,
 DQB1*05:01:02, DQB1*05:01:03, DQB1*05:01:04, DQB1*05:01:05, DQB1*05:01:06, DQB1*05:01:07,
 DQB1*05:01:08, DQB1*05:01:09, DQB1*05:01:10, DQB1*05:01:11, DQB1*05:01:12, DQB1*05:01:13,
 DQB1*05:01:14, DQB1*05:01:15, DQB1*05:01:16, DQB1*05:01:17, DQB1*05:01:18, DQB1*05:01:19,
 DQB1*05:01:20, DQB1*05:01:21, DQB1*05:01:22, DQB1*05:01:23, DQB1*05:01:24:01, DQB1*05:01:24:02,
 DQB1*05:01:25, DQB1*05:01:26, DQB1*05:01:27, DQB1*05:01:28, DQB1*05:01:29, DQB1*05:01:30,
 DQB1*05:01:31, DQB1*05:01:32, DQB1*05:01:33, DQB1*05:01:34, DQB1*05:02:01:01, DQB1*05:02:01:02,
 DQB1*05:02:01:03, DQB1*05:02:01:04, DQB1*05:02:01:05, DQB1*05:02:01:06, DQB1*05:02:02, DQB1*05:02:03,
 DQB1*05:02:04, DQB1*05:02:05, DQB1*05:02:06, DQB1*05:02:07, DQB1*05:02:08, DQB1*05:02:09,

DQB1*05:02:10, DQB1*05:02:11, DQB1*05:02:12, DQB1*05:02:13, DQB1*05:02:14, DQB1*05:02:15,
 DQB1*05:02:16, DQB1*05:02:17, DQB1*05:02:18, DQB1*05:02:19, DQB1*05:03:01:01, DQB1*05:03:01:02,
 DQB1*05:03:01:03, DQB1*05:03:02, DQB1*05:03:03, DQB1*05:03:04, DQB1*05:03:05, DQB1*05:03:06,
 DQB1*05:03:07, DQB1*05:03:08, DQB1*05:03:09, DQB1*05:03:10, DQB1*05:03:11, DQB1*05:03:12,
 DQB1*05:03:13, DQB1*05:03:14, DQB1*05:03:15, DQB1*05:03:16, DQB1*05:03:17, DQB1*05:03:18,
 DQB1*05:03:19, DQB1*05:03:20, DQB1*05:04, DQB1*05:05:01, DQB1*05:05:02, DQB1*05:06:01, DQB1*05:06:02,
 DQB1*05:07, DQB1*05:08, DQB1*05:09, DQB1*05:10, DQB1*05:100, DQB1*05:101, DQB1*05:102, DQB1*05:103,
 DQB1*05:104, DQB1*05:105, DQB1*05:106, DQB1*05:107, DQB1*05:108, DQB1*05:109, DQB1*05:110N,
 DQB1*05:111, DQB1*05:112, DQB1*05:113, DQB1*05:114, DQB1*05:115, DQB1*05:116, DQB1*05:117,
 DQB1*05:118, DQB1*05:119, DQB1*05:11:01, DQB1*05:11:02, DQB1*05:12, DQB1*05:120, DQB1*05:121,
 DQB1*05:122, DQB1*05:123, DQB1*05:124, DQB1*05:125, DQB1*05:126, DQB1*05:127, DQB1*05:128N,
 DQB1*05:129, DQB1*05:13, DQB1*05:130, DQB1*05:131, DQB1*05:132Q, DQB1*05:133, DQB1*05:134,
 DQB1*05:135, DQB1*05:136, DQB1*05:137, DQB1*05:138, DQB1*05:139, DQB1*05:14, DQB1*05:140, DQB1*05:141,
 DQB1*05:142, DQB1*05:143, DQB1*05:144, DQB1*05:145, DQB1*05:146, DQB1*05:147, DQB1*05:148,
 DQB1*05:149, DQB1*05:15, DQB1*05:150, DQB1*05:151, DQB1*05:152, DQB1*05:153, DQB1*05:154, DQB1*05:155,
 DQB1*05:156, DQB1*05:157, DQB1*05:158, DQB1*05:159, DQB1*05:16, DQB1*05:160, DQB1*05:161, DQB1*05:162,
 DQB1*05:163, DQB1*05:164, DQB1*05:165, DQB1*05:166, DQB1*05:167, DQB1*05:168, DQB1*05:169, DQB1*05:17,
 DQB1*05:170, DQB1*05:171, DQB1*05:172, DQB1*05:173, DQB1*05:174, DQB1*05:175, DQB1*05:176,
 DQB1*05:177, DQB1*05:178, DQB1*05:179, DQB1*05:18, DQB1*05:180, DQB1*05:181, DQB1*05:182, DQB1*05:183,
 DQB1*05:184, DQB1*05:185N, DQB1*05:186, DQB1*05:187, DQB1*05:188, DQB1*05:189, DQB1*05:19,
 DQB1*05:190, DQB1*05:191, DQB1*05:192, DQB1*05:193, DQB1*05:194, DQB1*05:195, DQB1*05:196,
 DQB1*05:197, DQB1*05:198, DQB1*05:199, DQB1*05:20, DQB1*05:200, DQB1*05:201, DQB1*05:202, DQB1*05:203,
 DQB1*05:204, DQB1*05:205, DQB1*05:206N, DQB1*05:207, DQB1*05:208N5bp, DQB1*05:209, DQB1*05:21,
 DQB1*05:210, DQB1*05:211, DQB1*05:212, DQB1*05:213, DQB1*05:214, DQB1*05:215N, DQB1*05:216,
 DQB1*05:217, DQB1*05:22, DQB1*05:23, DQB1*05:24, DQB1*05:25, DQB1*05:26, DQB1*05:27, DQB1*05:28,
 DQB1*05:29, DQB1*05:30, DQB1*05:31, DQB1*05:32, DQB1*05:33, DQB1*05:34, DQB1*05:35, DQB1*05:36,
 DQB1*05:37, DQB1*05:38, DQB1*05:39, DQB1*05:40, DQB1*05:41N, DQB1*05:42, DQB1*05:43:01, DQB1*05:43:02,
 DQB1*05:44, DQB1*05:45, DQB1*05:46, DQB1*05:47, DQB1*05:48, DQB1*05:49, DQB1*05:50, DQB1*05:51,
 DQB1*05:52, DQB1*05:53, DQB1*05:54, DQB1*05:55, DQB1*05:56, DQB1*05:57, DQB1*05:58, DQB1*05:59,
 DQB1*05:60, DQB1*05:61, DQB1*05:62, DQB1*05:63, DQB1*05:64, DQB1*05:65, DQB1*05:66:01, DQB1*05:66:02,
 DQB1*05:67, DQB1*05:68, DQB1*05:69, DQB1*05:70, DQB1*05:71, DQB1*05:72, DQB1*05:73, DQB1*05:74,
 DQB1*05:75, DQB1*05:76, DQB1*05:77, DQB1*05:78, DQB1*05:79, DQB1*05:80, DQB1*05:81, DQB1*05:82,
 DQB1*05:83, DQB1*05:84, DQB1*05:85, DQB1*05:86, DQB1*05:87Q, DQB1*05:88, DQB1*05:89:01, DQB1*05:89:02,
 DQB1*05:90N, DQB1*05:91, DQB1*05:92, DQB1*05:93, DQB1*05:94, DQB1*05:95, DQB1*05:96, DQB1*05:97,
 DQB1*05:98, DQB1*05:99, DQB1*06:01:01:01, DQB1*06:01:01:02, DQB1*06:01:02, DQB1*06:01:03,
 DQB1*06:01:04, DQB1*06:01:05, DQB1*06:01:06, DQB1*06:01:07, DQB1*06:01:08, DQB1*06:01:09,
 DQB1*06:01:10, DQB1*06:01:11, DQB1*06:01:12, DQB1*06:01:13, DQB1*06:01:14, DQB1*06:01:15,
 DQB1*06:01:16, DQB1*06:01:17, DQB1*06:01:18, DQB1*06:01:19, DQB1*06:01:20, DQB1*06:01:21,
 DQB1*06:02:01:01, DQB1*06:02:01:02, DQB1*06:02:01:03, DQB1*06:02:01:04, DQB1*06:02:02, DQB1*06:02:03,
 DQB1*06:02:04, DQB1*06:02:05, DQB1*06:02:06, DQB1*06:02:07, DQB1*06:02:08, DQB1*06:02:09,
 DQB1*06:02:10, DQB1*06:02:11, DQB1*06:02:12, DQB1*06:02:13, DQB1*06:02:14, DQB1*06:02:15,
 DQB1*06:02:16, DQB1*06:02:17, DQB1*06:02:18, DQB1*06:02:19, DQB1*06:02:20, DQB1*06:02:21,
 DQB1*06:02:22, DQB1*06:02:23, DQB1*06:02:24, DQB1*06:02:25, DQB1*06:02:26, DQB1*06:02:27,
 DQB1*06:02:28, DQB1*06:02:29, DQB1*06:02:30, DQB1*06:02:31, DQB1*06:02:32, DQB1*06:02:33,
 DQB1*06:02:34, DQB1*06:02:35, DQB1*06:02:36, DQB1*06:02:37, DQB1*06:02:38, DQB1*06:03:01:01,
 DQB1*06:03:01:02, DQB1*06:03:01:03, DQB1*06:03:02, DQB1*06:03:03, DQB1*06:03:04, DQB1*06:03:05,
 DQB1*06:03:06, DQB1*06:03:07, DQB1*06:03:08, DQB1*06:03:09, DQB1*06:03:10, DQB1*06:03:11,
 DQB1*06:03:12, DQB1*06:03:13, DQB1*06:03:14, DQB1*06:03:15, DQB1*06:03:16, DQB1*06:03:17,
 DQB1*06:03:18, DQB1*06:03:19, DQB1*06:03:20, DQB1*06:03:21, DQB1*06:03:22, DQB1*06:03:23,
 DQB1*06:03:24, DQB1*06:03:25, DQB1*06:03:26, DQB1*06:03:27, DQB1*06:03:28, DQB1*06:03:29,
 DQB1*06:03:30, DQB1*06:03:31, DQB1*06:03:32, DQB1*06:03:33, DQB1*06:03:34, DQB1*06:03:35,

DQB1*06:04:01, DQB1*06:04:02, DQB1*06:04:03, DQB1*06:04:04, DQB1*06:04:05, DQB1*06:04:06,
 DQB1*06:04:07, DQB1*06:04:08, DQB1*06:04:09, DQB1*06:04:10, DQB1*06:04:11, DQB1*06:04:12,
 DQB1*06:05:01, DQB1*06:05:02, DQB1*06:06, DQB1*06:07:01, DQB1*06:07:02, DQB1*06:08:01, DQB1*06:08:02,
 DQB1*06:08:03, DQB1*06:09:01:01, DQB1*06:09:01:02, DQB1*06:09:02, DQB1*06:09:03, DQB1*06:09:04,
 DQB1*06:09:05, DQB1*06:09:06, DQB1*06:09:07, DQB1*06:09:08, DQB1*06:09:09, DQB1*06:09:10, DQB1*06:10,
 DQB1*06:100, DQB1*06:101, DQB1*06:102N, DQB1*06:103, DQB1*06:104, DQB1*06:105, DQB1*06:106,
 DQB1*06:107, DQB1*06:108, DQB1*06:109, DQB1*06:110, DQB1*06:111, DQB1*06:112N, DQB1*06:113,
 DQB1*06:114, DQB1*06:115, DQB1*06:116, DQB1*06:117, DQB1*06:118:01, DQB1*06:118:02, DQB1*06:118:03,
 DQB1*06:119, DQB1*06:11:01, DQB1*06:11:02, DQB1*06:11:03, DQB1*06:11:04, DQB1*06:12, DQB1*06:120,
 DQB1*06:121, DQB1*06:122, DQB1*06:123, DQB1*06:124, DQB1*06:125, DQB1*06:126, DQB1*06:127,
 DQB1*06:128, DQB1*06:129, DQB1*06:130, DQB1*06:131, DQB1*06:132, DQB1*06:133, DQB1*06:134,
 DQB1*06:135, DQB1*06:136, DQB1*06:137, DQB1*06:138, DQB1*06:139, DQB1*06:13:01, DQB1*06:13:02,
 DQB1*06:13:03, DQB1*06:140, DQB1*06:141, DQB1*06:142, DQB1*06:143, DQB1*06:144N, DQB1*06:145,
 DQB1*06:146:01, DQB1*06:146:02, DQB1*06:147, DQB1*06:148, DQB1*06:149, DQB1*06:14:01, DQB1*06:14:02,
 DQB1*06:14:03, DQB1*06:150, DQB1*06:151, DQB1*06:152, DQB1*06:153:01, DQB1*06:153:02, DQB1*06:154,
 DQB1*06:155, DQB1*06:156, DQB1*06:157, DQB1*06:158N, DQB1*06:159, DQB1*06:15:01, DQB1*06:15:02,
 DQB1*06:16, DQB1*06:160, DQB1*06:161, DQB1*06:162, DQB1*06:163, DQB1*06:164, DQB1*06:165, DQB1*06:166,
 DQB1*06:167, DQB1*06:168, DQB1*06:169, DQB1*06:17, DQB1*06:170, DQB1*06:171, DQB1*06:172, DQB1*06:173,
 DQB1*06:174, DQB1*06:175, DQB1*06:176, DQB1*06:177, DQB1*06:178, DQB1*06:179N, DQB1*06:180,
 DQB1*06:181, DQB1*06:182, DQB1*06:183, DQB1*06:184, DQB1*06:185, DQB1*06:186, DQB1*06:187,
 DQB1*06:188, DQB1*06:189, DQB1*06:18:01, DQB1*06:18:02, DQB1*06:190:01, DQB1*06:190:02, DQB1*06:191,
 DQB1*06:192, DQB1*06:193N, DQB1*06:194, DQB1*06:195, DQB1*06:196, DQB1*06:197, DQB1*06:198,
 DQB1*06:199, DQB1*06:19:01, DQB1*06:19:02, DQB1*06:20, DQB1*06:200, DQB1*06:201, DQB1*06:202,
 DQB1*06:203, DQB1*06:204, DQB1*06:205, DQB1*06:206:01, DQB1*06:206:02, DQB1*06:207, DQB1*06:208,
 DQB1*06:209, DQB1*06:21, DQB1*06:210, DQB1*06:211, DQB1*06:212, DQB1*06:213, DQB1*06:214, DQB1*06:215,
 DQB1*06:216N, DQB1*06:217, DQB1*06:218, DQB1*06:219, DQB1*06:221, DQB1*06:222, DQB1*06:223,
 DQB1*06:224, DQB1*06:225, DQB1*06:226, DQB1*06:227, DQB1*06:228, DQB1*06:229, DQB1*06:22:01,
 DQB1*06:22:02, DQB1*06:22:03, DQB1*06:23, DQB1*06:230, DQB1*06:231, DQB1*06:232, DQB1*06:233,
 DQB1*06:234, DQB1*06:235, DQB1*06:236, DQB1*06:237, DQB1*06:238, DQB1*06:239, DQB1*06:24, DQB1*06:240,
 DQB1*06:241, DQB1*06:242, DQB1*06:243, DQB1*06:244, DQB1*06:245, DQB1*06:246, DQB1*06:247,
 DQB1*06:248, DQB1*06:249, DQB1*06:25, DQB1*06:250, DQB1*06:251, DQB1*06:252N, DQB1*06:253,
 DQB1*06:254, DQB1*06:255, DQB1*06:256, DQB1*06:257, DQB1*06:258, DQB1*06:259, DQB1*06:260,
 DQB1*06:261, DQB1*06:262, DQB1*06:263, DQB1*06:264, DQB1*06:265, DQB1*06:266, DQB1*06:267,
 DQB1*06:268, DQB1*06:269, DQB1*06:26N, DQB1*06:270:01, DQB1*06:270:02, DQB1*06:271, DQB1*06:272,
 DQB1*06:273, DQB1*06:274, DQB1*06:275, DQB1*06:276, DQB1*06:277, DQB1*06:278, DQB1*06:279,
 DQB1*06:27:01, DQB1*06:27:02, DQB1*06:28, DQB1*06:280, DQB1*06:281, DQB1*06:282, DQB1*06:283,
 DQB1*06:284, DQB1*06:285, DQB1*06:286, DQB1*06:287, DQB1*06:288, DQB1*06:289, DQB1*06:29, DQB1*06:290,
 DQB1*06:291, DQB1*06:292, DQB1*06:293, DQB1*06:294, DQB1*06:295, DQB1*06:296, DQB1*06:297,
 DQB1*06:298, DQB1*06:299, DQB1*06:30, DQB1*06:300, DQB1*06:301, DQB1*06:302, DQB1*06:303N,
 DQB1*06:304N, DQB1*06:305, DQB1*06:306N, DQB1*06:307, DQB1*06:308N, DQB1*06:309, DQB1*06:31,
 DQB1*06:310, DQB1*06:311, DQB1*06:312, DQB1*06:313, DQB1*06:314, DQB1*06:315, DQB1*06:316,
 DQB1*06:317N, DQB1*06:318, DQB1*06:319, DQB1*06:320, DQB1*06:321, DQB1*06:322, DQB1*06:323,
 DQB1*06:324, DQB1*06:325, DQB1*06:326, DQB1*06:32:01, DQB1*06:32:02, DQB1*06:33, DQB1*06:34,
 DQB1*06:35, DQB1*06:36, DQB1*06:37, DQB1*06:38, DQB1*06:39, DQB1*06:40, DQB1*06:41, DQB1*06:42,
 DQB1*06:43, DQB1*06:44, DQB1*06:45, DQB1*06:46, DQB1*06:47, DQB1*06:48:01, DQB1*06:48:02, DQB1*06:49,
 DQB1*06:50, DQB1*06:51:01, DQB1*06:51:02, DQB1*06:52, DQB1*06:53:01, DQB1*06:53:02, DQB1*06:54N,
 DQB1*06:55, DQB1*06:56, DQB1*06:57, DQB1*06:58, DQB1*06:59, DQB1*06:60, DQB1*06:61, DQB1*06:62,
 DQB1*06:63, DQB1*06:64, DQB1*06:65, DQB1*06:66, DQB1*06:67, DQB1*06:68, DQB1*06:69:01, DQB1*06:69:02,
 DQB1*06:70, DQB1*06:71, DQB1*06:72, DQB1*06:73, DQB1*06:74, DQB1*06:75NX, DQB1*06:76, DQB1*06:77N,
 DQB1*06:78, DQB1*06:79:01, DQB1*06:79:02, DQB1*06:80, DQB1*06:81, DQB1*06:82, DQB1*06:83, DQB1*06:84,
 DQB1*06:85, DQB1*06:86, DQB1*06:87, DQB1*06:88, DQB1*06:89, DQB1*06:90, DQB1*06:91, DQB1*06:92:01,

DQB1*06:92:02, DQB1*06:93, DQB1*06:94, DQB1*06:95, DQB1*06:96:01, DQB1*06:96:02, DQB1*06:97, DQB1*06:98, DQB1*06:99:01, DQB1*06:99:02, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 대립유전자를 포함한다.

[0134]

[2] 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 3에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DQ 베타 사슬을 포함하고, 이때 DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판을 포함하고, 그리고 DQ 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 3에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DQ 베타 사슬을 포함하고, 이때 DQ 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 글루타민; (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 발린; (v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘; 및 (vi) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글루타민을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DQ 베타 사슬을 포함한다.

[0135]

II.A.2.MHC 클래스 II 알파 사슬

[0136]

본 발명의 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 알파 사슬을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 알파 사슬은 야생형 알파 사슬이다. 일부 측면에서, 알파 사슬은 DQ 알파 사슬이다. 임의의 DQ 알파 사슬이 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, DQ 알파 사슬은 HLA-DQA1*01, HLA-DQA1*02, HLA-DQA1*03, HLA-DQA1*04, HLA-DQA1*05, 또는 HLA-DQA1*06 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DQ 알파 사슬은 HLA-DQA1*01 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DQ 알파 사슬은 HLA-DQA1*02 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DQ 알파 사슬은 HLA-DQA1*03 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DQ 알파 사슬은 HLA-DQA1*04 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DQ 알파 사슬은 HLA-DQA1*05 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DQ 알파 사슬은 HLA-DQA1*06 대립유전자를 포함한다.

[0137]

특정 측면들에서, DQ 알파 사슬은 DQA1*01:01:01:01, DQA1*01:01:01:02, DQA1*01:01:01:03, DQA1*01:01:01:05, DQA1*01:01:01:06, DQA1*01:01:01:02, DQA1*01:01:01:03, DQA1*01:01:01:04, DQA1*01:01:01:05, DQA1*01:02:01:01, DQA1*01:02:01:02, DQA1*01:02:01:03, DQA1*01:02:01:04, DQA1*01:02:01:05, DQA1*01:02:01:06, DQA1*01:02:01:07, DQA1*01:02:01:08, DQA1*01:02:01:09, DQA1*01:02:01:10, DQA1*01:02:01:11, DQA1*01:02:01:12, DQA1*01:02:02:01, DQA1*01:02:02:02, DQA1*01:02:02:03, DQA1*01:02:02:04, DQA1*01:02:03, DQA1*01:02:04, DQA1*01:03:01:01, DQA1*01:03:01:02, DQA1*01:03:01:03, DQA1*01:03:01:04, DQA1*01:03:01:05, DQA1*01:03:01:06, DQA1*01:03:01:07, DQA1*01:03:01:08, DQA1*01:03:01:09, DQA1*01:04:01:01, DQA1*01:04:01:02, DQA1*01:04:01:03, DQA1*01:04:01:04, DQA1*01:04:02, DQA1*01:05:01, DQA1*01:05:02, DQA1*01:06, DQA1*01:07Q, DQA1*01:08, DQA1*01:09, DQA1*01:10, DQA1*01:11, DQA1*01:12, DQA1*01:13, DQA1*01:14, DQA1*01:15N, DQA1*01:16N, DQA1*01:17, DQA1*01:18, DQA1*01:19, DQA1*01:20, DQA1*01:21, DQA1*01:22, DQA1*01:23, DQA1*01:24, DQA1*01:25, DQA1*01:26, DQA1*02:01:01:01, DQA1*02:01:01:02, DQA1*02:01:02, DQA1*02:02N, DQA1*02:03, DQA1*03:01:01, DQA1*03:01:03, DQA1*03:02:01:01, DQA1*03:02:01:02, DQA1*03:03:01:01, DQA1*03:03:01:02, DQA1*03:03:01:03, DQA1*03:03:01:04, DQA1*03:03:01:05, DQA1*03:03:01:06, DQA1*03:03:01:07, DQA1*03:03:02, DQA1*03:04, DQA1*03:05, DQA1*03:06, DQA1*03:07, DQA1*04:01:01:01, DQA1*04:01:01:02, DQA1*04:01:01:03, DQA1*04:01:01:04, DQA1*04:01:01:05, DQA1*04:01:01:06, DQA1*04:01:01:07, DQA1*04:01:01:08, DQA1*04:01:02:01, DQA1*04:01:02:02, DQA1*04:01:03, DQA1*04:02, DQA1*04:03N, DQA1*04:04, DQA1*04:05, DQA1*05:01:01:01, DQA1*05:01:01:02, DQA1*05:01:01:03, DQA1*05:01:01:04, DQA1*05:01:02, DQA1*05:01:04, DQA1*05:01:05, DQA1*05:01:06, DQA1*05:02, DQA1*05:03:01:01, DQA1*05:03:01:02, DQA1*05:04, DQA1*05:05:01:01, DQA1*05:05:01:02, DQA1*05:05:01:03, DQA1*05:05:01:04, DQA1*05:05:01:05, DQA1*05:05:01:06, DQA1*05:05:01:07, DQA1*05:05:01:08, DQA1*05:05:01:09, DQA1*05:05:01:10, DQA1*05:05:01:11, DQA1*05:05:01:12, DQA1*05:05:01:13, DQA1*05:05:01:14, DQA1*05:05:01:15, DQA1*05:05:01:16, DQA1*05:05:01:17, DQA1*05:05:01:18, DQA1*05:05:01:19, DQA1*05:05:01:20, DQA1*05:06:01:01, DQA1*05:06:01:02, DQA1*05:07, DQA1*05:08, DQA1*05:09, DQA1*05:10, DQA1*05:11, DQA1*05:12, DQA1*05:13, DQA1*05:14, DQA1*05:15N, DQA1*06:01:01:01, DQA1*06:01:01:02, DQA1*06:01:01:03,

DQA1*06:01:01:04, DQA1*06:01:02, DQA1*06:02, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0138] **II.A.3. 신호 펩티드**

[0139] 일부 측면에서, DQ 베타 사슬 및/또는 DQ 알파 사슬은 신호 펩티드를 추가로 포함한다. 해당 분야에 공지된 임의의 신호 펩티드가 본원에 개시된 조성물 및 방법에서 사용될 수 있다. 일부 측면들에서 DQ 베타 사슬 신호 펩티드는 DQ 알파 신호 펩티드와 동일하다. 일부 측면들에서 DQ 베타 사슬 신호 펩티드는 DQ 알파 신호 펩티드와 상이하다.

[0140] 일부 측면에서, 신호 펩티드는 천연 신호 펩티드로부터 유래한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DQ 베타 사슬 신호 펩티드로부터 유래한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DQ 베타 사슬 신호 펩티드를 포함한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DQ 알파 사슬 신호 펩티드로부터 유래한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DQ 알파 사슬 신호 펩티드를 포함한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 피브로인 경쇄(FibL) 신호 펩티드로부터 유래한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 서열 번호: 9를 포함한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 합성이다.

[0141] **II.A.4. 막횡단 도메인**

[0142] 일부 측면에서, DQ 베타 사슬 및/또는 DQ 알파 사슬은 막횡단 도메인을 추가로 포함한다. 막횡단 도메인은 임의의 길이 및 임의의 기원일 수 있다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 적어도 약 1 내지 적어도 약 50개 아미노산 길이이다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 막횡단 도메인으로부터 유래한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 HLA 막횡단 도메인으로부터 유래한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 HLA 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DQ 베타 사슬 막횡단 도메인으로부터 유래한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DQ 베타 사슬 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DQ 알파 사슬 막횡단 도메인으로부터 유래한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DQ 알파 사슬 막횡단 도메인을 포함한다.

[0143] **II.A.5. 류신 지퍼**

[0144] 일부 측면에서, DQ 베타 사슬 및/또는 DQ 알파 사슬은 하나 이상의 류신 지퍼(LZip) 서열을 추가로 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 LZip 서열이 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, DQ 베타 사슬 및/또는 DQ 알파 사슬은 산성 LZip(α LZip), 염기성 LZip(β LZip) 또는 둘 모두를 포함한다. 일부 측면에서, 하나 이상의 LZip 서열은 자연 발생 LZip 서열로부터 유래한다. 일부 측면에서, 하나 이상의 LZip 서열은 자연 발생 LZip 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 하나 이상의 LZip 서열은 합성이다. 특정 측면들에서, 하나 이상의 LZip 서열은 서열 번호: 4에 제시된 LZip 서열을 포함한다(표1).

[0145] **II.A.6. 링커**

[0146] 일부 측면에서, 본 발명에 유용한 DQ 베타 사슬 및/또는 DQ 알파 사슬은 링커를 추가로 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 링커가 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 특정 측면들에서, 링커는 Gly/Ser 링커를 포함한다. 일부 측면에서, 링커는 GlySer, Gly₂Ser, Gly₃Ser, 및 Gly₄Ser으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 링커는 DQ 알파 사슬 또는 DQ 베타 사슬의 세포외 도메인의 N-말단에 위치한다. 일부 측면에서, 링커는 DQ 알파 사슬 또는 DQ 베타 사슬의 세포외 도메인의 C-말단에 위치한다. 일부 측면에서, 링커는 DQ 알파 사슬 또는 DQ 베타 사슬의 세포외 도메인과 막횡단 도메인 사이에 위치한다. 일부 측면에서, 링커는 DQ 알파 사슬 또는 DQ 베타 사슬의 세포외 도메인과 하나 이상의 LZip 서열 사이에 위치한다. 일부 측면에서, 링커는 DQ 알파 사슬 또는 DQ 베타 사슬의 세포외 도메인과 신호 펩티드 사이에 위치한다.

[0147] 임의의 길이의 링커가 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 링커는 하나 이상의 아미노산 길이이다. 일부 측면에서, 링커는 적어도 약 1 내지 적어도 약 100, 적어도 약 1 내지 적어도 약 90, 적어도 약 1 내지 적어도 약 80, 적어도 약 1 내지 적어도 약 70, 적어도 약 1 내지 적어도 약 60, 적어도 약 1 내지 적어도 약 50, 적어도 약 1 내지 적어도 약 40, 적어도 약 1 내지 적어도 약 30, 적어도 약 1 내지 적어도 약 20, 적어도 약 1 내지 적어도 약 15, 적어도 약 1 내지 적어도 약 14, 적어도 약 1 내지 적어도 약 13, 적어도 약 1 내지 적어도 약 12, 적어도 약 1 내지 적어도 약 11, 적어도 약 1 내지 적어도 약 10, 적어도 약 1 내지 적어도 약 9, 적어도 약 1 내지 적어도 약 8, 적어도 약 1 내지 적어도 약 7, 적어도 약 1 내지 적어도 약 6, 적어도 약 1 내지 적어도 약 5, 적어도 약 1 내지 적어도 약 4, 적어도 약 1 내지 적어도 약 3개 아미노산

길이이다.

[0148] 일부 측면에서, 링커는 적어도 약 1, 적어도 약 2, 적어도 약 3, 적어도 약 4, 적어도 약 5, 적어도 약 6, 적어도 약 7, 적어도 약 8, 적어도 약 9, 적어도 약 10, 적어도 약 11, 적어도 약 12, 적어도 약 13, 적어도 약 14, 적어도 약 15, 적어도 약 20, 적어도 약 30, 적어도 약 40, 적어도 약 50, 적어도 약 60, 적어도 약 70, 적어도 약 80, 적어도 약 90, 적어도 약 100개 아미노산 길이이다. 특정 측면들에서, 링커는 약 3개 아미노산 길이이다. 특정 측면들에서, 링커는 약 4개 아미노산 길이이다. 특정 측면들에서, 링커는 약 5개 아미노산 길이이다.

[0149] II.B.세포

[0150] 본 발명의 특정 측면에서, 본 발명의 MHC 클래스 II 분자는 세포의 막에 연결되거나 막과 결합된다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 세포의 막에 연결되거나 막과 결합된다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬은 세포의 막에 연결되거나 막과 결합된다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬 및 베타 사슬은 세포의 막에 연결되거나 막과 결합된다.

[0151] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 MHC 클래스 II 분자를 포함하는 세포에 관한 것이다. 임의의 세포가 본원에 기재된 조성물에 사용될 수 있다. 특정 측면들에서 세포는 포유동물 세포이다. 일부 측면에서, 세포는 곤충 세포이다. 일부 측면에서, 세포는 건강한 세포, 예를 들어 건강한 섬유아세포로부터 유래된다. 일부 측면들에서 세포는 종양 세포로부터 유래된다. 본 발명에서 유용한 세포의 비제한적인 예는 K562 세포, T2 세포, HEK293 세포, HEK293T 세포, A375 세포, SK-MEL-28 세포, Me275 세포, COS 세포, 섬유아세포, 종양 세포, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 특정 측면들에서, 세포는 Hasan et al., *Adv. Genet. Eng.* 4(3):130 (2015)에 개시된 임의의 세포이며, 이 문헌은 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0152] 특정 측면들에서, 세포는 전문 APC이다. 특정 측면들에서, 세포는 대식세포, B 세포, 수지상 세포, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0153] 특정 측면들에서, 세포는 하나 이상의 MHC 클래스 II 대립유전자의 내인성 발현이 결여되어 있다. 일부 측면들에서 세포는 HLA-DQ 대립유전자의 내인성 발현이 결여되어 있다. 일부 측면들에서 세포는 HLA-DQ 알파 사슬 대립유전자의 내인성 발현이 결여되어 있다. 일부 측면들에서 세포는 HLA-DQ 베타 사슬 대립유전자의 내인성 발현이 결여되어 있다.

[0154] II.C.가용성 MHC 클래스 II 분자

[0155] 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 세포의 막과 결합되지 않는다, 예를 들어 MHC 클래스 II 분자는 가용성 형태이다. 본원에 사용된 가용성 MHC 클래스 II 분자는 세포막과 결합되지 않은 본원에 기재된 임의의 MHC 클래스 II 분자 또는 그의 일부를 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자 또는 그의 일부는 어떤 막에도 결합되지 않는다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자 또는 그의 일부는 불활성 입자에 결합된다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자 또는 그의 일부는 세포외 소포의 막에 결합된다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 인공 막 또는 인공 표면, 예를 들어 어레이 플레이트의 표면에 결합된다.

[0156] 당업계에 공지된 임의의 불활성 입자가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 불활성 입자는 비드이다. 일부 측면에서, 비드는 유리 비드, 라텍스 비드, 금속 비드, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 측면에서, 불활성 입자는 나노 입자(NP)이다. 당업계에 공지된 임의의 NP가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 특정 측면들에서, 나노입자는 폐결화된 산화철, 키토산, 텍스트란, 젤라틴, 알기네이트, 리포솜, 전분, 분지형 중합체, 탄소계 담체, 폴리락트산, 폴리(시아노)아크릴레이트, 폴리에틸렌이민, 블록 공중합체, 폴리카프로락톤, SPIONS, USPIONS, Cd/Zn-셀레나이드 또는 실리카 나노입자로부터 선택된다. 특정 측면들에서, 나노입자는 폐결화된 산화철 나노입자이다. 본원에 개시된 조성물 및 방법에 유용한 나노입자의 비제한적인 예는 De Jong and Borm, *Int. J. Nanomedicine* 3(2):133-49 (2008) 및 Umeshappa et al., *Nat. Commun.* 10(1):2150 (May 14, 2019)에 기재된 것들을 포함하며, 이들 문헌 각각은 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0157] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 전장 MHC 클래스 II 분자의 단편을 포함하고, 이 단편에서 알파 사슬의 막형단 도메인 및/또는 베타 사슬의 막형단 도메인의 하나 이상의 아미노산은 결실된다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 알파 사슬의 세포외 도메인 (예를 들어, 서열 번호: 6에 제시됨) 및/또는 베타 사슬의 세포외 도메인 (예를 들어, 서열 번호: 1 또는 3에 제시됨)을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 6에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DQ 알파 사슬을 포함한다. 일

부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DQ 알파 사슬을 포함한다.

[0158] 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 1에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DQ 베타 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DQ 베타 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 3에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DQ 베타 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DQ 베타 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 4에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DQ 베타 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DQ 베타 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 5에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DQ 베타 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DQ 베타 사슬을 포함한다.

[0159] II.D. 핵산 분자 및 벡터

[0160] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 MHC 클래스 II 분자를 인코딩하는 핵산 분자에 관한 것이다. 일부 측면들에서 핵산 분자는 본원에 개시된 MHC 클래스 II 베타 사슬을 인코딩한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 베타 사슬을 인코딩하는 핵산 분자는 서열 번호: 2에 제시된 서열과 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0161] 일부 측면들에서 핵산 분자는 본원에 개시된 MHC 클래스 II 알파 사슬을 인코딩한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 알파 사슬을 인코딩하는 핵산 분자는 서열 번호: 서열 번호: 7에 제시된 서열과 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0162] 일부 측면에서, 핵산 분자는 본원에 개시된 MHC 클래스 II 알파 사슬 및 본원에 개시된 MHC 클래스 II 베타 사슬 둘 모두를 인코딩한다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 알파 사슬을 인코딩하는 서열은 MHC 클래스 II 베타 사슬을 인코딩하는 서열과 동일한 프로모터의 제어 하에 있다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 알파 사슬을 인코딩하는 서열은 제1 프로모터의 제어하에 있으며, MHC 클래스 II 베타 사슬을 인코딩하는 서열은 제2 프로모터의 제어 하에 있다.

[0163] 일부 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 MHC 클래스 II 베타 사슬을 인코딩하는 제1 핵산 분자 및 본원에 개시된 MHC 클래스 II 알파 사슬을 인코딩하는 제2 핵산 분자에 관한 것이다.

[0164] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 핵산 분자를 포함하는 벡터 또는 벡터들의 세트에 관한 것이다. 일부 측면에서, 벡터는 바이러스 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 바이러스 입자 또는 바이러스이다. 일부 측면에서, 벡터는 포유류 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 박테리아 벡터이다.

[0165] 특정 측면들에서, 벡터는 레트로바이러스 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 아데노바이러스 벡터, 렌티바이러스, 센다이 바이러스, 배콜로바이러스 벡터, 엡스타인 바 바이러스 벡터, 파포바이러스 벡터, 백시니아 바이러스 벡터, 단순 포진 바이러스 벡터, 또는 아데노 관련 바이러스(AAV) 벡터이다. 특정 측면들에서, 벡터는 AAV 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 렌티바이러스이다. 특정 측면에서, 벡터는 아데노바이러스 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 센다이 바이러스이다. 일부 측면에서, 벡터는 하이브리드 벡터이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 하이브리드 벡터의 예는 Huang and Kamihira, *Biotechnol. Adv.* 31(2):208-23 (2103)에서 찾을 수 있으며, 이는 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0166] III. 본 발명의 방법

[0167] 본 발명의 특정 측면은 대상체의 질병 또는 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면들에서, 본 발명은

필요로 하는 대상체에서 면역 반응을 향상시키는 방법에 관한 것이다.

[0168] **III.A. 암 치료 방법**

[0169] 본 발명의 특정 측면은 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 HLA 클래스 II 분자, 본원에 개시된 핵산 분자, 본원에 개시된 벡터, 또는 본원에 개시된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0170] 일부 측면에서, 암은 흑색종, 골암, 신장암, 전립선암, 유방암, 결장암, 폐암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 췌장암, 피부암, 두경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 영역의 암, 위암, 고환암, 자궁암, 나팔관암, 자궁내막암, 자궁 경부의 암종, 질의 암종, 외음부의 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종(NHL), 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종(PMBC), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 변형된 여포성 림프종, 비장 변연부 림프종(SMZL), 식도암, 소장암, 내분비 시스템의 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신의 암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 만성 또는 급성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병(ALL)(비 T 세포 ALL 포함), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 어린 시절의 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신장 골반의 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 중앙 혈관 신생, 척추 측 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피양암, 편평 세포 암, T 세포 림프종, 석면에 의해 유발된 암을 포함한 환경적으로 유발된 암, 기타 B 세포 악성 종양, 및 상기 암의 조합으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 암은 흑색종이다.

[0171] 일부 측면에서, 암은 재발성이다. 일부 측면에서, 암은 난치성이다. 일부 측면에서, 암은 진행성이다. 일부 측면에서, 암은 전이성이다.

[0172] 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에서 암을 치료한다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 암의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시킨다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 암으로부터 유래된 종양의 크기 또는 수를 감소시킨다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 본원에 개시된 방법이 제공되지 않은 대상체에 비해 대상체의 전체 생존을 증가시킨다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 본원에 개시된 방법이 제공되지 않은 대상체에 비해 대상체의 무진행 생존을 증가시킨다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에서 부분 반응을 유도한다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에서 완전 반응을 유도한다.

[0173] 본 발명의 특정 측면은 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 HLA 클래스 II 분자, 본원에 개시된 핵산 분자, 본원에 개시된 벡터, 또는 본원에 개시된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원에 개시된 조성물 및 방법을 사용하여 치료할 수 있는 감염의 비제한적 예는 바이러스(바이로이드 및 프리온 포함), 박테리아, 진균, 기생충, 또는 이들의 임의의 조합에 의한 감염을 포함한다. 일부 측면에서, 바이러스는 헤르페스바이러스, HIV, 파보바이러스(papvavirus), 홍역바이러스, 풍진바이러스, 인유두종바이러스(HPV), 인간 T-림프성 바이러스 1, 엡스타인-바 바이러스, A형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 노로바이러스, 및 이들의 임의의 조합이다. 일부 측면에서, 박테리아는 연쇄상구균, 포도상구균, 및 대장균으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 박테리아 감염은 브루셀라증, 캄필로박터 감염, 고양이 할킵병, 콜레라, 대장균, 임질, 클렙시엘라, 엔테로박터, 세라티아, 레지오넬라 감염, 수막구균 감염, 백일해, 역병, 슈도모나스 감염, 살모넬라 감염, 이질, 장티푸스, 야토병, 탄저병, 디프테리아, 장구균 감염, 홍반결석증, 리스테리아증, 협심증, 폐렴구균 감염, 포도구균 감염, 연쇄상 구균 감염, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 구체예들에서, 기생충 감염은 요충, 트리코모나스 증, 톡소플라스마증, 편모충증, 크립토스포리디움증, 말라리아, 구충, 회충, 촌충, 흡충, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 진균 감염은 칸디다, 말라세지아 푸르푸르, 피부사상균 (예: 에피더모피톤, 마이크로포름 및 트리코피톤) 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0174] 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법들은 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 암 또는 감염을 치료하는 단계를 포함하고, 이때 상기 세포는 본원에 개시된 MHC 클래스 II 분자, 본원에 개시된 핵산 분자, 본원에 개시된 벡터, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0175] 일부 측면에서, 세포는 대상체로부터 얻는다. 일부 측면에서, 세포는 대상체 이외의 공여자로부터 얻는다.

[0176] **III.B.T 세포의 표적 집단을 풍부화시키는 방법**

[0177] 본 발명의 특정 측면은 인간 대상체로부터 수득된 T 세포들의 표적 집단을 풍부화(enriching)시키는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 이 방법은 T 세포를 본원에 개시된 HLA 클래스 II 분자와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, 이 방법은 T 세포를 본원에 개시된 세포, 예를 들어 APC와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일

부 측면에서, 이러한 접촉단계 후, T 세포들의 농후화된 집단은 접촉단계 전 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있는 T 세포의 수에 비해 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있는 더 많은 수의 T 세포를 포함한다.

[0178] 본 발명의 일부 측면은 질병 세포, 예를 들어, 종양 세포를 표적화할 수 있는 T 세포를 선택하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 이러한 방법은 단리된 T 세포들의 집단을 본원에 개시된 MHC 클래스 II 분자 및 폴리펩티드, 예를 들어, 질병 세포에 의해 발현된 항원, 예를 들어, 종양-발현된 폴리펩티드의 단편, 예를 들어, 에피토프를 포함하는 복합체와 시험관내 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, T 세포는 인간 대상체로부터 얻는다.

[0179] 인간 대상체로부터 수득된 T 세포는 본원에 개시된 임의의 T 세포일 수 있다. 일부 측면에서, 인간 대상체로부터 얻은 T 세포는 종양 침윤 림프구(TIL)이다.

[0180] 일부 측면에서, 상기 방법은 풍부화된 T 세포들을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 대상체는 T 세포를 수용하기에 앞서, 본원에 기재된 바와 같이 사전컨디셔닝된다.

[0181] 본원에 기재된 모든 다양한 측면, 측면들 및 옵션은 임의의 모든 변형으로 조합될 수 있다.

[0182] 본원에 언급된 모든 간행물 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로 포함되도록 지시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조 문헌으로 인용된다.

[0183] 본 발명을 일반적으로 설명했지만, 본원에 제공된 실시예를 참조하면 보다 자세하게 이해할 수 있다. 이러한 예는 단지 예시를 위한 것이며 제한하려는 의도가 아니다.

[0184] 실시예

[0185] **실시예 1 - 방법**

[0186] **세포**

[0187] 밀도 구배 원심분리(Ficoll-Paque PLUS, GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA)를 통해 말초 단핵 세포를 얻었다. K562 세포주는 HLA 클래스 I/II 발현에 결합이 있는 적혈구백혈병 세포주이다. A375는 흑색종 세포주이다. HEK293T 세포와 A375 세포를 10% FBS와 50 µg/ml 겐타마이신 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)이 보충된 DMEM에서 성장시켰다. K562 및 Jurkat 76 세포주는 10% FBS 및 50 µg/ml 겐타마이신이 보충된 RPMI 1640에서 배양되었다.

[0188] **펩티드**

[0189] 합성 펩티드를 Genscript (Piscataway, NJ)로부터 구입하여 DMSO에 50 µg/ml로 용해시켰다.

[0190] **항체**

[0191] 유세포 분석을 위해 다음 항체를 사용했다: PE-접합된 항-클래스 II (9-49 (I3), Beckman Coulter, Brea, CA; T $\dot{U}$ 39), APC-Cy7-접합된 항-CD4 (RPA-T4, Biolegend, San Diego, CA) 및 PE-접합된 항-His 태그 (AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA). 사멸된 세포는 LIVE/DEAD Fixable Near-IR 사멸 세포 염색 키트 465(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)로 구별되었다. 염색된 세포를 Canto II 또는 LSRFortessa X-20(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)으로 분석했다. FACS Aria II(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)를 사용하여 세포 분류를 수행했다. FlowJo 소프트웨어(Tree Star, Ashland, OR)를 사용하여 데이터 분석을 수행했다.

[0192] **일차 T 세포들로의 TCR 형질도입**

[0193] CD3⁺ 및 CD4⁺ T 세포들은 각각 Pan T 세포 단리 키트 (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany) 및 CD4⁺ T 세포 단리 키트 (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany)를 사용하여 정제하였다. 정제된 T 세포들을 20:1의 E:T 비율에서 200Gy로 조사된 aAPC/mOKT3로 자극되었다. 다음 날부터 활성화된 T 세포들은 3일 연속 32 ° C에서 1,000 × g으로 1시간 동안 원심분리를 통해 복제된 TCR 유전자들로 또는 Retronectin-코팅된 플레이트 (Takara Bio, Shiga, Japan)를 사용하여 레트로바이러스 형질도입되었다. 다음날, 100 IU/ml IL-2 및 10 ng/ml IL-15를 TCR-형질도입된 T 세포에 첨가하였다. 배양 배지는 2-3일마다 보충되었다.

[0194] **가용성 CD4로 염색**

[0195] 가용성 CD4(sCD4) 유전자는 GS 링커를 통해 인간 CD4 세포외 도메인과 6xHis 태그를 융합하여 생성되었다.

HEK293T 세포를 sCD4 유전자로 레트로바이러스 형질도입하고, sCD4 단량체를 함유하는 배양 상청액을 수확하였다. sCD4를 PE-표지된 항-6xHis 태그 mAb(AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA)와 이량체화하여 사용했다. HLA 클래스 II-발현 K562 세포를 실온에서 30분 동안 염소 혈청의 존재 하에 이량체화된 sCD4로 염색하였다. 다양한 클래스 II 유전자를 개별적으로 발현하는 K562 유래 세포에서의 표면 HLA 클래스 II 발현은 도 3A-3Q에 나타낸 바와 같다.

[0196] **HLA 클래스 II 단량체 및 이량체의 생성**

[0197] 야생형 클래스 II α 유전자의 세포외 도메인은 GGGG 링커를 통해 산성 류신 지퍼와 융합된 다음 GS 링커를 통해 6xHis 태그와 융합되었다 (서열 번호: 8 참조). 돌연변이를 갖는 클래스 II β 유전자의 엑토도메인 (서열 번호: 3 참조)은 GGGG 링커 (서열 번호: 4 참조)를 통해 염기성 류신 지퍼와 유사하게 연결되었다. HEK293T 세포 및 A375 세포들을 293GPG 세포 기반 레트로바이러스 시스템을 사용하여 α 및 β 유전자로 형질감염시키고 10% FBS 및 50 μ g/ml 겐타마이신이 보충된 DMEM에서 배양하였다. DQ5 이량체 염색을 위해, 가용성 DQ5^{L114W/V143M+4reps} (L114W/V143M에 더하여 N110Q/I116V/S118H/P146N 대체 (4reps)를 보유함) 단백질을 안정하게 분비하는 A375 세포 및 HEK293T 세포들을 컨플루언트까지 성장시키고, 48시간 후에 배지를 수확하였다. 이어서, 가용성 HLA 클래스 II-함유 상청액을 시험관내 펩티드 교환을 위해 37°C에서 20-24시간 동안 100 μ g/ml의 관심 펩티드와 혼합하였다. 펩티드 교환을 하지 않은 단량체를 대조군으로 사용하였다. 단량체의 농도는 니켈 코팅된 플레이트(XPressBio, Frederick, MD) 및 항-His 태그 비오틴화된 mAb(AD1.1.10, R&D Systems, Minneapolis, MN)를 사용하여 특정 ELISA에 의해 측정되었다. 가용성 HLA 클래스 II 단량체는 염색을 위해 4°C에서 1.5시간 동안 2:1 몰비로 PE-접합된 항-His mAb(AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA)를 사용하여 이량체화되었다.

[0198] **HLA 클래스 II 이량체 염색**

[0199] 외인성 TCR 유전자로 형질도입된 일차 T 세포들을 37°C⁴⁶에서 30분 동안 50 nM 다사티닙 (LC Laboratories, Woburn, MA)으로 전처리하고 실온에서 4-5시간 동안 5-15 μ g/ml 클래스 II 이량체로 염색했다. 세척 후, 세포 표면 분자는 APC-Cy7-접합된 항-CD4 mAb로 대조염색되었다.

[0200] **통계적 분석**

[0201] GraphPad Prism 6.0 소프트웨어(GraphPad Software, San Diego, CA)를 사용하여 통계 분석을 수행했다. 비대응 양측 스튜던트 t-검정을 두 표본 비교에 사용하였다. 표본 크기를 미리 결정하는 통계적 방법을 사용하지 않았다. 연구자들은 실험 또는 결과 평가 동안 배정에 대해 눈가림되지 않았다. 실험들은 무작위 배정되지 않았다.

[0202] **실시예 2 - 향상된 CD4 결합능을 가지는 DQ 분자**

[0203] L114W/V143M 돌연변이를 도입하여 친화도가 향상된 DQ 분자를 생성하고, 이러한 치환이 DQ5 (DQA1*01:01-DQB1*05:01)와 같은 HLA-DQ 분자의 CD4에 대한 결합을 개선할 수 있는지 여부를 결정했다. DQB1*05:01은 114 및 143 외에도 위치 110, 116, 118 및 146에서 4개의 다른 아미노산을 인코딩한다. 따라서 우리는 L114W/V143M 외에 N110Q/I116V/S118H/P146N 대체(4rep)을 보유하는 DQ5^{L114W/V143M+4reps}를 발현하는 K562 세포들을 생성하고 (도 1A) 이 세포들을 sCD4로 염색했다. DQ5^{L114W/V143M+4reps}를 발현하지만 DQ5^{L114W/V143M}, DQ5^{4reps}, 또는 야생형 DQ5를 발현하지 않는 K562 세포는 향상된 CD4 결합을 나타내었다 (도 1B-1C). 중요하게도, 4개 위치 중 하나에서 단일 아미노산 역전이 있는 다양한 DQ5^{L114W/V143M+4reps} 돌연변이를 개별적으로 발현하는 일련의 K562 세포는 CD4 결합 능력 향상이 결여되었다 (도 1D). 이러한 결과는 N110Q, I116V, S118H 및 P146N에서의 4개의 추가적인 대체가 관찰된 DQ5:CD4 결합 향상에서 L114W/V143M 돌연변이의 효과에 중요하다는 것을 시사한다.

[0204] DQB1*02:01, 04:02 및 06:01과 같은 DQ β 사슬은 위치 110, 118 및 146에서 별개의 아미노산을 인코딩하지만 116에서는 그렇지 않다 (도 1E). DQB1*05:01과 달리 DQB1*02:01, 04:02 및 06:01은 위치 114에서 Val을 코딩하는 DPB1*04:01과 유사하게 위치 116에서 Val을 인코딩한다. 그 β 사슬들이 L114W/V143M와 함께 N110Q, S118H, 및 P146N 대체 (3reps)를 보유하는, 모든 DQ2^{L114W/V143M+3reps}, DQ4^{L114W/V143M+3reps}, 및 DQ6^{L114W/V143M+3reps} 돌연변이체들은 향상된 CD4 결합 활성을 보여주었다 (도 1F).

[0205] **실시예 3 - 친화도 성숙 DQ 이량체들은 동족 TCR들을 특이적으로 그리고 강력하게 염색하였다**

[0206] 실시예 2에 기재된 돌연변이를 보유하는 친화도 성숙 DQ 이량체의 능력을 항원-특이적 CD4⁺ T 세포를 식별하는

능력에 대해 평가하였다. DQ5^{L114W/V143M+4reps} 및 DQ6^{L114W/V143M+3reps} 이량체는 각각 DQ5-제한된 DDX3Y 특이적 TCR (E6) 및 DQ6-제한된 인플루엔자 바이러스 특이적 TCR (DM2)을 성공적으로 염색하였다 (도 2A-2B).

[0207] 진화도-성숙 클래스 II 분자를 식별하기 위해, 본 발명의 실시예들은 α 사슬 보다 CD4와 더 직접적인 상호작용을 하기 때문에 β -사슬에서는 다중 돌연변이를 상세히 설명하지만 α -사슬에서는 그렇지 않다. α - 및/또는 β -사슬의 추가 돌연변이가 클래스 II와 CD4 사이의 결합을 더욱 향상시킬 수 있다. 그러나, 과도한 CD4 결합 능력을 갖는 가용성 클래스 II 분자의 사용은 CD4⁺ T 세포의 비특이적 염색을 유발하여 유해한 영향을 줄 수 있다.

[0208] 결론적으로, CD4⁺ T 세포는 자가면역 질병의 발병 및 병원성 감염 및 암에 대한 보호에 중요한 역할을 한다. 본원에 설명된 새로운 HLA 클래스 II 다량체 기술은 HLA-DQ 대립유전자들 전반에 걸친 HLA 클래스 II-제한된 CD4⁺ T 세포 반응의 연구를 더 촉진시킬 수 있다.

[0209] 실시예 4

[0210] 야생형 DQ5 및 DQ5^{L114W/V143M} 이량체 (표 3) 및 DQ5^{L114W/V143M+4reps} 이량체를 제조하고 이들의 TCR-형질도입된 CD4⁺ T 세포 염색을 비교하였다. 야생형 DQ5 이량체는 E6-형질도입된 CD4⁺ T 세포들을 검출할 수 없었다. DQ5^{L114W/V143M} 이량체는, 강력한 염색을 보여주었던 DQ5^{L114W/V143M+4reps} 이량체에 비해 E6-형질도입된 CD4⁺ T 세포들의 약한 염색만을 보여주었다 (도 4A-4L). DQ5^{L114W/V143M+4 reps} 이량체 염색을 검증하기 위해, 우리는 펩티드-특이적 방식으로 시험관내 확장된 이량체⁺ CD4⁺ T 세포들로부터 GPC3₁₃₈₋₁₅₇에 특이적인 DQ5-제한된 TCR 유전자를 클로닝하였다. 인간 CD4⁺ TCR-결손 T 세포에서 클론형으로 재구성될 때, TCR은 동족 DQ5^{L114W/V143M+4reps} 이량체에 의해 성공적으로 염색되었고 DQ5-제한 및 항원-특이적 방식으로 기능하였다 (도 5A-5G).

[0211] 표 3: TCR 서열

번호	펩티드	TRAV	TRAJ	TCR α CDR3	TRBV	TRBJ	TCR β CDR3
06	GPC3 ₁₃₈₋₁₅₇	9-2*02	27*01	CALYTNAGKSTF (서열 번호:14)	15*02	2-3*01	CATSRDVSSTDTQYF (서열 번호:15)

[0212] 방법

[0213] 세포

[0214] 밀도 구배 원심분리를 통해 말초 단핵 세포를 얻었다. 단일 HLA 대립유전자로서 다양한 HLA 클래스 II 유전자를 CD80 및 CD83과 함께 개별적으로 발현하는 K562 기반 인공 항원 제시 세포 (aAPC)는 이전에 보고된 바 있다 (Butler M.O. et al., *PLoS One* 7, e30229 (2012)). Jurkat 76 세포주는 내인성 TCR, CD4 및 CD8 발현이 결여된 T 세포 백혈병 세포주이다 (Heemskerk, M.H. et al., *Blood* 102, 3530-3540 (2003) 참조). Jurkat 76/CD4 세포는 인간 CD4 유전자를 레트로바이러스로 형질도입함으로써 생성되었다. A375 세포는 흑색종 세포주이다. HEK293T 세포와 A375 세포를 10% FBS와 50 μ g/ml 겐타마이신이 보충된 DMEM에서 성장시켰다. Jurkat 76 세포주는 10% FBS 및 50 μ g/ml 겐타마이신이 보충된 RPMI 1640에서 배양되었다.

[0215] 펩티드

[0216] 합성 펩티드를 DMSO에 50 mg/ml로 용해시켰다.

[0217] 유전자

[0218] 새로운 TCR 유전자들을 cDNA 말단 (RACE) PCR의 5'-고속 증폭에 의해 클로닝하고 기존에 설명되었던 바와 같이 시퀀싱하였다 (예를 들어, Nakatsugawa, M. et al., *Sci Rep* 6, 23821 (2016); Nakatsugawa, M. et al., *J Immunol* 194, 3487-3500 (2015); 및 Ochi, T. et al., *Cancer Immunol Res* 3, 1070-1081 (2015) 참조; 이들 문헌 각각은 본원에 그 전문이 참고로 포함됨). 모든 유전자를 pMX 레트로바이러스 벡터에 클로닝하고 293GPG 및 PG13 세포 기반 레트로바이러스 시스템을 사용하여 세포주에 형질도입했다 (예를 들어, Hirano, N. et al., *Blood* 107, 1528-1536 (2006); Butler, M.O. et al., *Clin Cancer Res* 13, 1857-1867 (2007); Hirano, N. et al., *Clin Cancer Res* 12, 2967-2975 (2006) 참조; 이들 문헌 각각은 본원에 그 전문이 참고로 포함됨).

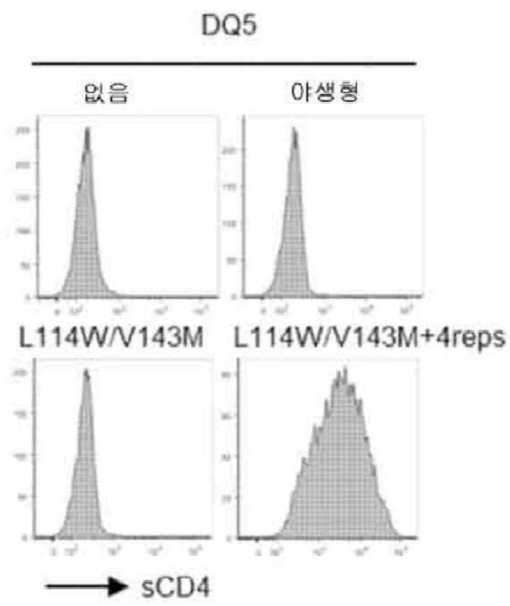
- [0220] 항체
- [0221] 유세포 분석을 위해 다음 항체를 사용했다: APC-Cy7-접합된 항-CD4 (RPA-T4, BIOLEGEN, San Diego, CA; Wooldridge, L. et al., *Eur J Immunol* **36**, 1847-1855 (2006) 참조) 및 PE-접합된 항-His 태그 (AD1.1.10, ABCAM, Cambridge, MA). 사멸된 세포는 LIVE/DEAD Fixable Aqua 사멸 세포 염색 키트로 구별되었다. 염색된 세포들을 FACSCanto II 또는 LSRFortessa X-20으로 분석했다. FACSaria II를 사용하여 세포 분류를 수행하였다. FlowJo 소프트웨어 (버전 9.9.6)를 사용하여 데이터 분석을 수행하였다.
- [0222] HLA 클래스 II 단량체 및 이량체의 생성
- [0223] A375 세포를 293GPG 세포 기반 레트로바이러스 시스템을 사용하여 α 및 β 유전자로 형질감염시키고 (예를 들어, Hirano, N. et al., *Blood* **107**, 1528-1536 (2006); Butler, M.O. et al., *Clin Cancer Res* **13**, 1857-1867 (2007); 및 Hirano, N. et al., *Blood* **108**, 2662-2668 (2006) 참조; 이들 문헌 각각은 본원에 그 전문이 참고로 포함됨) 10% FBS 및 50 μ g/ml 겐타마이신이 보충된 DMEM에서 배양하였다. 48시간 후, 컨디셔닝 배지를 수확하고 여과하여 (분자량 컷오프(MWCO) 10kDa) 농축했다. 이어서, 가용성 HLA 클래스 II-함유 상청액을 시험관내 펩티드 교환을 위해 37°C에서 20-24시간 동안 100 μ g/ml의 관심 펩티드와 혼합하였다. 단량체의 농도는 니켈 코팅된 플레이트 및 항-His 태그 비오틴화된 mAb를 사용하여 특정 ELISA에 의해 측정되었다. 가용성 HLA 클래스 II 단량체는 염색을 위해 4° C에서 1.5시간 동안 2:1 몰비로 PE-접합된 항-His mAb를 사용하여 이량체화되었다.
- [0224] DQ5-제한된 항원-특이적 CD4⁺ T 세포들의 자극
- [0225] CD4⁺ T 세포들을 정제한 다음, 10 μ g/ml의 GPC3₁₃₈₋₁₅₇로 펄스된 DQ5-발현 aAPC로 자극되었고 20:1의 E:T 비율로 200 Gy를 조사하였다. 48시간 후, 10 IU/ml IL-2 및 10 ng/ml IL-15를 CD4⁺ T 세포에 첨가하였다. IL-2(10 IU/ml) 및 IL-15(10 ng/ml)가 보충된 배양 배지를 2-3일마다 보충하였다. 2주 후, T 세포를 DQ5^{L114W/V143M+4reps} 이량체 염색하였다.
- [0226] HLA 클래스 II 이량체 염색
- [0227] 항원-특이적 TCR 유전자로 형질도입된 일차 CD4⁺ T 세포 및 Jurkat 76/CD4 T 세포를 37° C에서 30분 동안 50 nM 다사티닙으로 전처리하고 실온에서 4-5시간 동안 5-15 μ g/ml 클래스 II 이량체로 염색했다. 세척 후, 세포 표면 분자는 APC-Cy7-접합된 항-CD4 mAb로 대조염색되었다.
- [0228] ELISPOT 분석
- [0229] 사이토카인 ELISPOT 분석은 이전에 보고된 바와 같이 수행되었다 (예를 들어, Yamashita, Y. et al., *Nat Commun* **8**, 15244 (2017); 및 Anczurowski, M. et al., *Sci Rep* **8**, 4804 (2018) 참조; 이들 문헌 각각은 그 전문이 본원에 참고로 포함됨).

도면

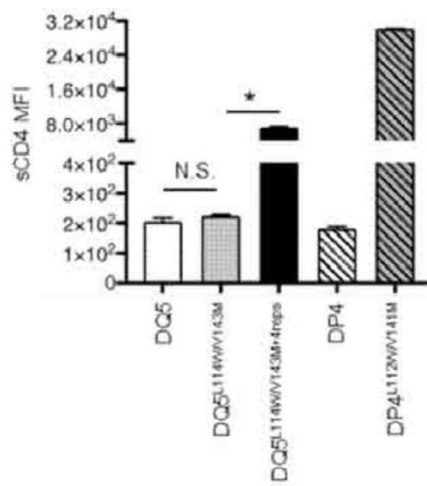
도면1a

	108	112	114
DPB1*04:01	Q	L	V
	110	114	116
DQB1*05:01	N	L	I
DQB1*05:01 ^{L114W/V143M+4reps}	Q	W	V
	116	141	144
DPB1*04:01	H	V	N
	118	143	146
DQB1*05:01	S	V	P
DQB1*05:01 ^{L114W/V143M+4reps}	H	M	N

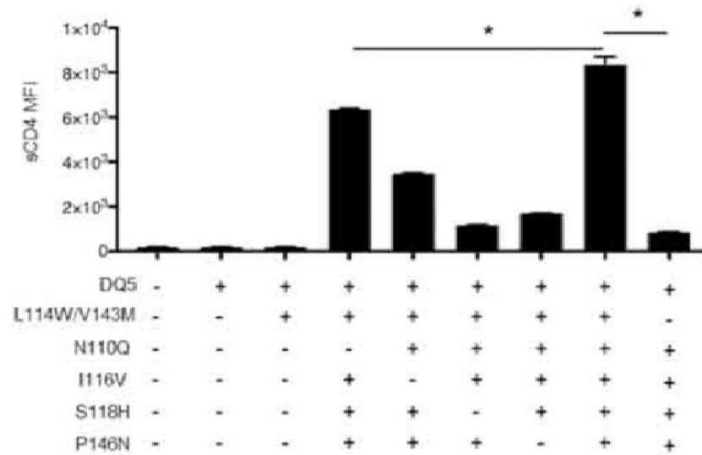
도면1b



도면1c



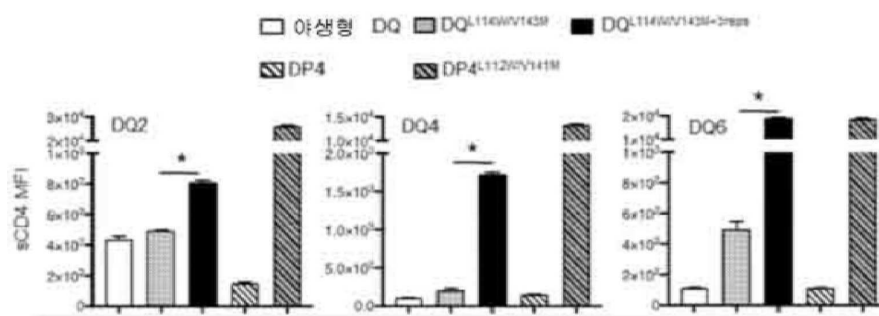
도면1d



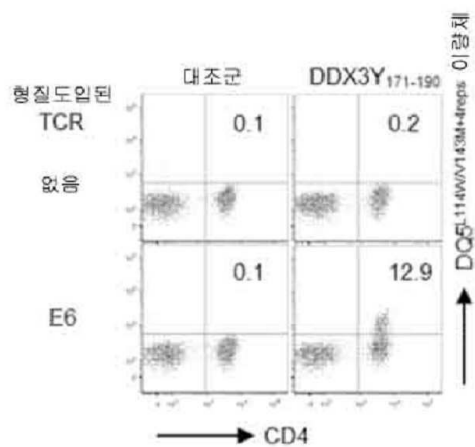
도면1e

	108	112	114
DPB1*04:01	Q	L	V
	110	114	116
DQB1*05:01	N	L	I
DQB1*02:01	N	L	V
DQB1*04:02	N	L	V
DQB1*06:01	N	L	V
DQB1 ^{L114W/V143M+3reps}	Q	W	V
	116	141	144
DPB1*04:01	H	V	N
	118	143	146
DQB1*05:01	S	V	P
DQB1*02:01	S	V	P
DQB1*04:02	S	V	P
DQB1*06:01	S	V	P
DQB1 ^{L114W/V143M+3reps}	H	M	N

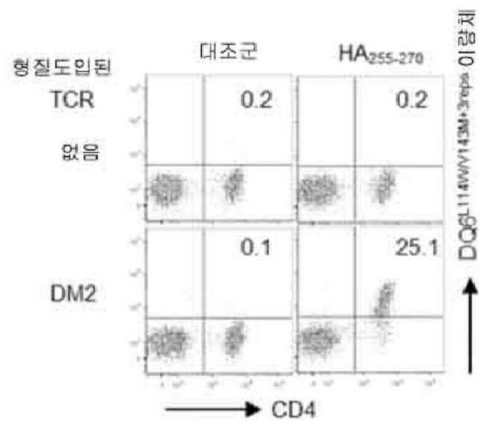
도면1f



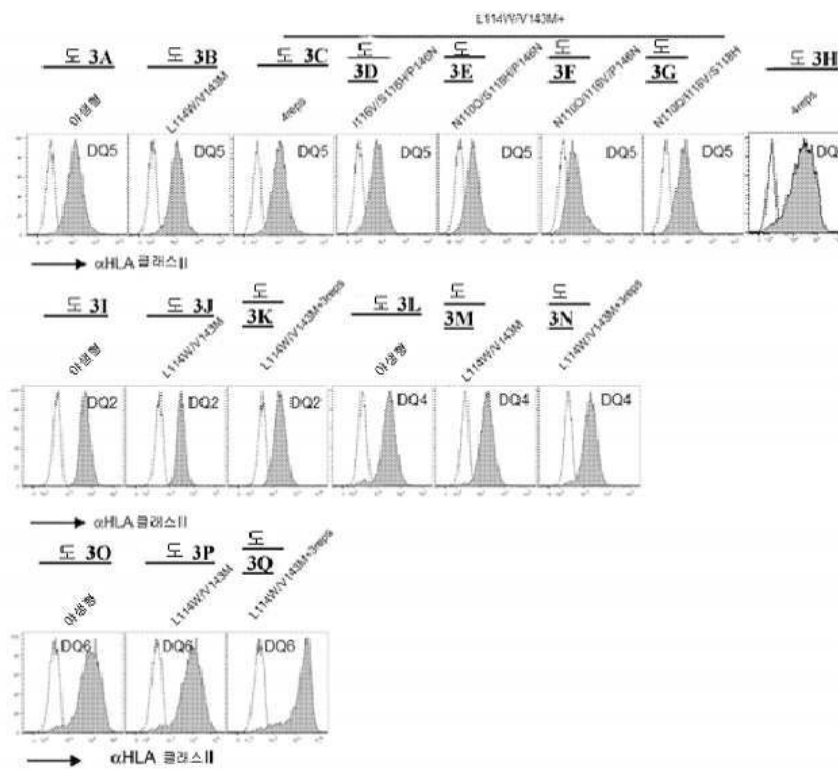
도면2a



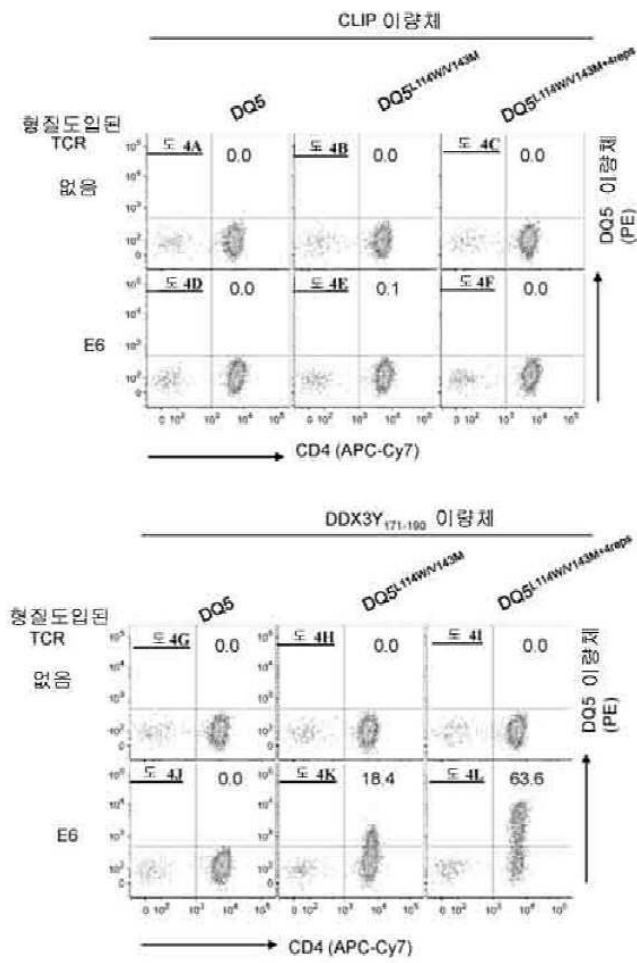
도면2b



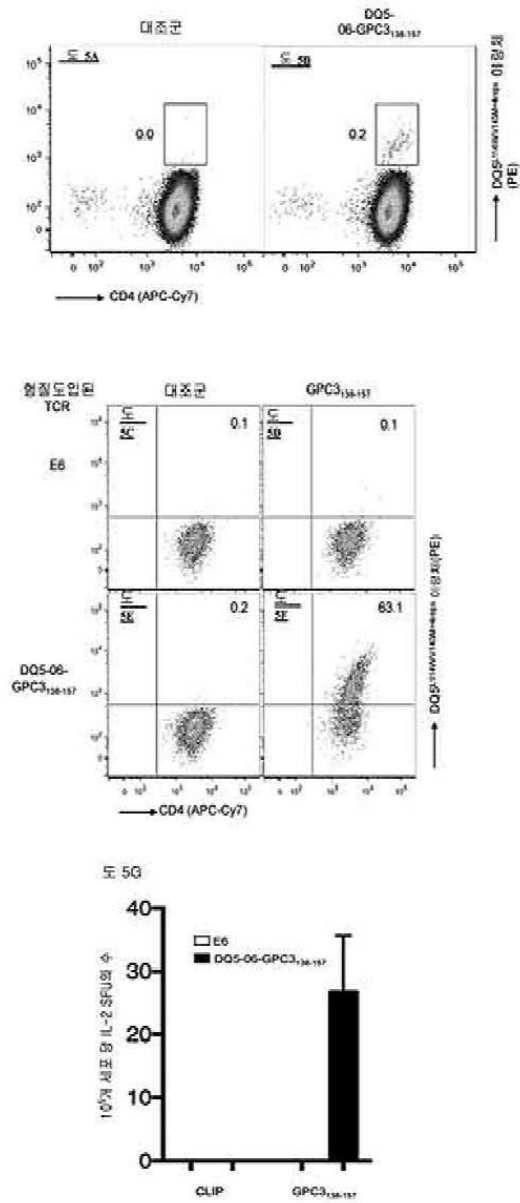
도면3



도면4



도면5



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> University Health Network

<120> MHC CLASS II MOLECULES AND METHODS OF USE THEREOF

<130> 4285.011PC01/C-K/BMD

<150> US 62/880,501

<151> 2019-07-30

<150> US 63/029,114

<151> 2020-05-22

<160> 15

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 198

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 1

Arg Asp Ser Pro Glu Asp Phe Val Tyr Gln Phe Lys Gly Leu Cys Tyr

1 5 10 15

Phe Thr Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Gly Val Thr Arg His Ile Tyr

20 25 30

Asn Arg Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Val Tyr Arg

35 40 45

Ala Val Thr Pro Gln Gly Arg Pro Val Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

His Asn Tyr Glu Val Ala Tyr Arg Gly Ile Leu Gln Arg Arg Val Glu

85 90 95

Pro Thr Val Thr Ile Ser Pro Ser Arg Thr Glu Ala Leu Asn His His

100 105 110

Asn Leu Leu Ile Cys Ser Val Thr Asp Phe Tyr Pro Ser Gln Ile Lys

115 120 125

Val Arg Trp Phe Arg Asn Asp Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Val Ser

130 135 140

Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met

145 150 155 160

Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val Glu

165 170 175

His Pro Ser Leu Gln Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser

180 185 190

Glu Ser Ala Gln Ser Lys

195

<210> 2

<211> 594

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 2

Ala Gly Ala Gly Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Cys Gly Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ala Thr Thr Thr Cys Gly Thr Gly Thr Ala Cys Cys Ala Gly Thr Thr

20 25 30

Thr Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Thr Gly Cys Thr Ala Cys

35 40 45

Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala Ala Cys Gly Gly Gly Ala Cys Gly Gly

50 55 60

Ala Gly Cys Gly Cys Gly Thr Gly Cys Gly Gly Gly Gly Thr Gly Thr

65 70 75 80

Gly Ala Cys Cys Ala Gly Ala Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Ala Thr

85 90 95

Ala Ala Cys Cys Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Thr Ala Cys Gly

100 105 110

Thr Gly Cys Gly Cys Thr Thr Cys Gly Ala Cys Ala Gly Cys Gly Ala

115 120 125

Cys Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Thr Gly Thr Ala Cys Cys Gly Gly

130 135 140

Gly Cys Ala Gly Thr Gly Ala Cys Gly Cys Cys Gly Cys Ala Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Cys Gly Gly Cys Cys Thr Gly Thr Thr Gly Cys Cys Gly Ala

165 170 175

Gly Thr Ala Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly

180 185 190
 Ala Ala Gly Gly Ala Ala Gly Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly Gly
 195 200 205
 Gly Gly Gly Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Gly Thr Cys Gly Gly Thr
 210 215 220
 Gly Gly Ala Cys Ala Gly Gly Gly Thr Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala
 225 230 235 240
 Cys Ala Cys Ala Ala Cys Thr Ala Cys Gly Ala Gly Gly Thr Gly Gly
 245 250 255

 Cys Gly Thr Ala Cys Cys Gly Cys Gly Gly Gly Ala Thr Cys Cys Thr
 260 265 270
 Gly Cys Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly
 275 280 285
 Cys Cys Cys Ala Cys Ala Gly Thr Gly Ala Cys Cys Ala Thr Cys Thr
 290 295 300
 Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly Ala
 305 310 315 320

 Gly Gly Cys Cys Cys Thr Cys Ala Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Cys
 325 330 335
 Ala Ala Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Ala Thr Cys Thr Gly Cys Thr
 340 345 350
 Cys Gly Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Ala Thr Thr Thr Cys Thr Ala
 355 360 365
 Thr Cys Cys Ala Ala Gly Cys Cys Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala Ala
 370 375 380

 Gly Thr Cys Cys Gly Gly Thr Gly Gly Thr Thr Thr Cys Gly Gly Ala
 385 390 395 400
 Ala Thr Gly Ala Thr Cys Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Cys
 405 410 415
 Ala Gly Cys Cys Gly Gly Cys Gly Thr Thr Gly Thr Gly Thr Cys Cys
 420 425 430

Ala Cys Cys Cys Cys Cys Cys Thr Cys Ala Thr Thr Ala Gly Gly Ala
435 440 445

Ala Cys Gly Gly Thr Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr Thr
450 455 460

Cys Cys Ala Gly Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly Ala Thr Gly
465 470 475 480

Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Thr Gly Ala Cys Thr Cys Cys Cys Cys
485 490 495

Ala Gly Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Gly Thr Cys Thr Ala
500 505 510

Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly
515 520 525

Cys Ala Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala
530 535 540

Gly Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala
545 550 555 560

Gly Thr Gly Gly Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Ala Gly Thr Cys Thr
565 570 575

Gly Ala Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Ala
580 585 590

Ala Gly

<210> 3

<211> 198

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 3

Arg Asp Ser Pro Glu Asp Phe Val Tyr Gln Phe Lys Gly Leu Cys Tyr
1 5 10 15

Phe Thr Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Gly Val Thr Arg His Ile Tyr

20 25 30

Asn Arg Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Val Tyr Arg
35 40 45

Ala Val Thr Pro Gln Gly Arg Pro Val Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln
50 55 60

Lys Glu Val Leu Glu Gly Ala Arg Ala Ser Val Asp Arg Val Cys Arg
65 70 75 80

His Asn Tyr Glu Val Ala Tyr Arg Gly Ile Leu Gln Arg Arg Val Glu
85 90 95

Pro Thr Val Thr Ile Ser Pro Ser Arg Thr Glu Ala Leu Gln His His
100 105 110

Asn Trp Leu Val Cys His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Ser Gln Ile Lys
115 120 125

Val Arg Trp Phe Arg Asn Asp Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Met Ser
130 135 140

Thr Asn Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met
145 150 155 160

Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val Glu
165 170 175

His Pro Ser Leu Gln Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser
180 185 190

Glu Ser Ala Gln Ser Lys
195

<210> 4

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 4

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu
1 5 10 15

Ala Arg Asp Ser Pro Glu Asp Phe Val Tyr Gln Phe Lys Gly Leu Cys
20 25 30

Tyr Phe Thr Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Gly Val Thr Arg His Ile
35 40 45

Tyr Asn Arg Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Val Tyr
50 55 60

Arg Ala Val Thr Pro Gln Gly Arg Pro Val Ala Glu Tyr Trp Asn Ser
65 70 75 80

Gln Lys Glu Val Leu Glu Gly Ala Arg Ala Ser Val Asp Arg Val Cys
85 90 95

Arg His Asn Tyr Glu Val Ala Tyr Arg Gly Ile Leu Gln Arg Arg Val
100 105 110

Glu Pro Thr Val Thr Ile Ser Pro Ser Arg Thr Glu Ala Leu Gln His
115 120 125

His Asn Trp Leu Val Cys His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Ser Gln Ile
130 135 140

Lys Val Arg Trp Phe Arg Asn Asp Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Met
145 150 155 160

Ser Thr Asn Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val
165 170 175

Met Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val
180 185 190

Glu His Pro Ser Leu Gln Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln
195 200 205

Ser Glu Ser Ala Gln Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Glu
210 215 220

Ala Ala Phe Leu Glu Arg Glu Asn Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala
225 230 235 240

Glu Leu Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr
245 250 255

Arg Thr Arg Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys
260 265

<210> 5

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 5

Met Ser Trp Lys Lys Ser Leu Arg Ile Pro Gly Asp Leu Arg Val Ala

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Met Leu Ala Ile Leu Ser Ser Ser Leu Ala Glu Gly

20 25 30

Arg Asp Ser Pro Glu Asp Phe Val Tyr Gln Phe Lys Gly Leu Cys Tyr

35 40 45

Phe Thr Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Gly Val Thr Arg His Ile Tyr

50 55 60

Asn Arg Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Val Tyr Arg

65 70 75 80

Ala Val Thr Pro Gln Gly Arg Pro Val Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln

85 90 95

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

100 105 110

His Asn Tyr Glu Val Ala Tyr Arg Gly Ile Leu Gln Arg Arg Val Glu

115 120 125

Pro Thr Val Thr Ile Ser Pro Ser Arg Thr Glu Ala Leu Asn His His

130 135 140

Asn Leu Leu Ile Cys Ser Val Thr Asp Phe Tyr Pro Ser Gln Ile Lys

145 150 155 160

Val Arg Trp Phe Arg Asn Asp Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Val Ser

165 170 175

Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met

180 185 190

Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val Glu

195 200 205
His Pro Ser Leu Gln Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser
210 215 220
Glu Ser Ala Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu
225 230 235 240
Gly Leu Ile Phe Leu Gly Leu Gly Leu Ile Ile Arg Gln Arg Ser Arg

245 250 255
Lys Gly Leu Leu His
260

<210> 6

<211> 195

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 6

Glu Asp Ile Val Ala Asp His Val Ala Ser Cys Gly Val Asn Leu Tyr
1 5 10 15
Gln Phe Tyr Gly Pro Ser Gly Gln Tyr Thr His Glu Phe Asp Gly Asp
20 25 30
Glu Glu Phe Tyr Val Asp Leu Glu Arg Lys Glu Thr Ala Trp Arg Trp

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

100 105 110
Asp Asn Ile Phe Pro Pro Val Val Asn Ile Thr Trp Leu Ser Asn Gly
115 120 125
Gln Ser Val Thr Glu Gly Val Ser Glu Thr Ser Phe Leu Ser Lys Ser

130 135 140
 Asp His Ser Phe Phe Lys Ile Ser Tyr Leu Thr Phe Leu Pro Ser Ala
 145 150 155 160
 Asp Glu Ile Tyr Asp Cys Lys Val Glu His Trp Gly Leu Asp Gln Pro

165 170 175
 Leu Leu Lys His Trp Glu Pro Glu Ile Pro Ala Pro Met Ser Glu Leu
 180 185 190
 Thr Glu Thr

195

<210> 7

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 7

Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Thr Cys Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly
 1 5 10 15
 Ala Thr Cys Ala Cys Gly Thr Gly Gly Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly

20 25 30
 Cys Gly Gly Cys Gly Thr Gly Ala Ala Cys Cys Thr Gly Thr Ala Cys

35 40 45
 Cys Ala Gly Thr Thr Cys Thr Ala Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Thr

50 55 60
 Cys Thr Gly Gly Cys Cys Ala Gly Thr Ala Cys Ala Cys Cys Cys Ala

65 70 75 80
 Thr Gly Ala Ala Thr Thr Thr Gly Ala Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr

85 90 95
 Gly Ala Gly Gly Ala Gly Thr Thr Cys Thr Ala Cys Gly Thr Gly Gly

100 105 110
 Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Gly Ala

115 120 125
 Gly Ala Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Gly

130 135 140
 Cys Cys Thr Gly Ala Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys Ala Ala Ala Thr

 145 150 155 160
 Thr Thr Gly Gly Ala Gly Gly Thr Thr Thr Thr Gly Ala Cys Cys Cys
 165 170 175
 Gly Cys Ala Gly Gly Gly Thr Gly Cys Ala Cys Thr Gly Ala Gly Ala
 180 185 190
 Ala Ala Cys Ala Thr Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly Gly Cys Ala Ala
 195 200 205
 Ala Ala Cys Ala Cys Ala Ala Cys Thr Thr Gly Ala Ala Cys Ala Thr

 210 215 220
 Cys Ala Thr Gly Ala Thr Thr Ala Ala Ala Cys Gly Cys Thr Ala Cys
 225 230 235 240
 Ala Ala Cys Thr Cys Thr Ala Cys Cys Gly Cys Thr Gly Cys Thr Ala
 245 250 255
 Cys Cys Ala Ala Thr Gly Ala Gly Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala
 260 265 270
 Gly Gly Thr Cys Ala Cys Ala Gly Thr Gly Thr Thr Thr Thr Cys Cys

 275 280 285
 Ala Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Ala Cys
 290 295 300
 Thr Gly Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Ala Cys Ala Cys
 305 310 315 320
 Cys Cys Thr Cys Ala Thr Thr Thr Gly Thr Cys Thr Thr Gly Thr Gly
 325 330 335
 Gly Ala Cys Ala Ala Cys Ala Thr Cys Thr Thr Thr Cys Cys Thr Cys

 340 345 350
 Cys Thr Gly Thr Gly Gly Thr Cys Ala Ala Cys Ala Thr Cys Ala Cys
 355 360 365
 Ala Thr Gly Gly Cys Thr Gly Ala Gly Cys Ala Ala Thr Gly Gly Gly
 370 375 380

Cys Ala Gly Thr Cys Ala Gly Thr Cys Ala Cys Ala Gly Ala Ala Gly
 385 390 395 400
 Gly Thr Gly Thr Thr Thr Cys Thr Gly Ala Gly Ala Cys Cys Ala Gly

405 410 415
 Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Thr Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Thr
 420 425 430
 Gly Ala Thr Cys Ala Thr Thr Cys Cys Thr Thr Cys Thr Thr Cys Ala
 435 440 445
 Ala Gly Ala Thr Cys Ala Gly Thr Thr Ala Cys Cys Thr Cys Ala Cys
 450 455 460
 Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Cys Cys Thr Thr Cys Thr Gly Cys Thr

465 470 475 480
 Gly Ala Thr Gly Ala Gly Ala Thr Thr Thr Ala Thr Gly Ala Cys Thr
 485 490 495
 Gly Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Cys Ala Cys Thr Gly
 500 505 510
 Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr
 515 520 525
 Cys Thr Thr Cys Thr Gly Ala Ala Ala Cys Ala Cys Thr Gly Gly Gly

530 535 540
 Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Ala Thr Thr Cys Cys Ala Gly Cys
 545 550 555 560
 Cys Cys Cys Thr Ala Thr Gly Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Thr Cys
 565 570 575
 Ala Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys Thr
 580 585

<210> 8

<211> 272

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400>

8

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu
1 5 10 15

Ala Glu Asp Ile Val Ala Asp His Val Ala Ser Cys Gly Val Asn Leu
20 25 30

Tyr Gln Phe Tyr Gly Pro Ser Gly Gln Tyr Thr His Glu Phe Asp Gly
35 40 45

Asp Glu Glu Phe Tyr Val Asp Leu Glu Arg Lys Glu Thr Ala Trp Arg
50 55 60

Trp Pro Glu Phe Ser Lys Phe Gly Gly Phe Asp Pro Gln Gly Ala Leu
65 70 75 80

Arg Asn Met Ala Val Ala Lys His Asn Leu Asn Ile Met Ile Lys Arg
85 90 95

Tyr Asn Ser Thr Ala Ala Thr Asn Glu Val Pro Glu Val Thr Val Phe
100 105 110

Ser Lys Ser Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Asn Thr Leu Ile Cys Leu
115 120 125

Val Asp Asn Ile Phe Pro Pro Val Val Asn Ile Thr Trp Leu Ser Asn
130 135 140

Gly Gln Ser Val Thr Glu Gly Val Ser Glu Thr Ser Phe Leu Ser Lys
145 150 155 160

Ser Asp His Ser Phe Phe Lys Ile Ser Tyr Leu Thr Phe Leu Pro Ser
165 170 175

Ala Asp Glu Ile Tyr Asp Cys Lys Val Glu His Trp Gly Leu Asp Gln
180 185 190

Pro Leu Leu Lys His Trp Glu Pro Glu Ile Pro Ala Pro Met Ser Glu
195 200 205

Leu Thr Glu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Arg Ala Ala Phe
210 215 220

Leu Arg Gln Arg Asn Thr Ala Leu Arg Thr Glu Val Ala Glu Leu Glu
225 230 235 240

Gln Glu Val Gln Arg Leu Glu Asn Glu Val Ser Gln Tyr Glu Thr Arg

245 250 255

Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys Gly Ser His His His His His His

260 265 270

<210> 9

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 9

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 10

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 10

Met Asn Arg Gly Val Pro Phe Arg His Leu Leu Leu Val Leu Gln Leu

1 5 10 15

Ala Leu Leu Pro Ala Ala Thr Gln Gly Lys Lys Val Val Leu Gly Lys

20 25 30

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

35 40 45

Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn

50 55 60

Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro Ser Lys Leu Asn Asp Arg Ala

65 70 75 80

Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln Gly Asn Phe Pro Leu Ile Ile

85 90 95

Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser Asp Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu

100 105 110
 Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn
 115 120 125
 Ser Asp Thr His Leu Leu Gln Gly Gln Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu

 130 135 140
 Ser Pro Pro Gly Ser Ser Pro Ser Val Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly
 145 150 155 160
 Lys Asn Ile Gln Gly Gly Lys Thr Leu Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu
 165 170 175
 Gln Asp Ser Gly Thr Trp Thr Cys Thr Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys
 180 185 190
 Val Glu Phe Lys Ile Asp Ile Val Val Leu Ala Phe Gln Lys Ala Ser

 195 200 205
 Ser Ile Val Tyr Lys Lys Glu Gly Glu Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro
 210 215 220
 Leu Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu Thr Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp
 225 230 235 240
 Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser Lys Ser Trp Ile Thr Phe Asp Leu
 245 250 255
 Lys Asn Lys Glu Val Ser Val Lys Arg Val Thr Gln Asp Pro Lys Leu

 260 265 270
 Gln Met Gly Lys Lys Leu Pro Leu His Leu Thr Leu Pro Gln Ala Leu
 275 280 285
 Pro Gln Tyr Ala Gly Ser Gly Asn Leu Thr Leu Ala Leu Glu Ala Lys
 290 295 300
 Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val Asn Leu Val Val Met Arg Ala Thr
 305 310 315 320
 Gln Leu Gln Lys Asn Leu Thr Cys Glu Val Trp Gly Pro Thr Ser Pro

 325 330 335
 Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu Glu Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser
 340 345 350

Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val Leu Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp
355 360 365
Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser Gly Gln Val Leu Leu Glu Ser Asn Ile
370 375 380
Lys Val Leu Pro Thr Trp Ser Thr Pro Val Gln Pro Met Ala Leu Ile
385 390 395 400
Val Leu Gly Gly Val Ala Gly Leu Leu Leu Phe Ile Gly Leu Gly Ile
405 410 415
Phe Phe Cys Val Arg Cys Arg His Arg Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met
420 425 430
Ser Gln Ile Lys Arg Leu Leu Ser Glu Lys Lys Thr Cys Gln Cys Pro
435 440 445
His Arg Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro Ile
450 455

<210> 11

<211> 198

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 11

Arg Asp Ser Pro Glu Asp Phe Val Tyr Gln Phe Lys Gly Leu Cys Tyr
1 5 10 15
Phe Thr Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Gly Val Thr Arg His Ile Tyr
20 25 30
Asn Arg Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Val Tyr Arg
35 40 45
Ala Val Thr Pro Gln Gly Arg Pro Val Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln
50 55 60
Lys Glu Val Leu Glu Gly Ala Arg Ala Ser Val Asp Arg Val Cys Arg
65 70 75 80
His Asn Tyr Glu Val Ala Tyr Arg Gly Ile Leu Gln Arg Arg Val Glu
85 90 95

Pro Thr Val Thr Ile Ser Pro Ser Arg Thr Glu Ala Leu Asn His His
100 105 110
Asn Trp Leu Ile Cys Ser Val Thr Asp Phe Tyr Pro Ser Gln Ile Lys
115 120 125
Val Arg Trp Phe Arg Asn Asp Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Met Ser
130 135 140
Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met
145 150 155 160
Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val Glu
165 170 175
His Pro Ser Leu Gln Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser
180 185 190
Glu Ser Ala Gln Ser Lys
195
<210> 12
<211> 267
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 12
Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu
1 5 10 15
Ala Arg Asp Ser Pro Glu Asp Phe Val Tyr Gln Phe Lys Gly Leu Cys
20 25 30
Tyr Phe Thr Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Gly Val Thr Arg His Ile
35 40 45
Tyr Asn Arg Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Val Tyr
50 55 60
Arg Ala Val Thr Pro Gln Gly Arg Pro Val Ala Glu Tyr Trp Asn Ser
65 70 75 80
Gln Lys Glu Val Leu Glu Gly Ala Arg Ala Ser Val Asp Arg Val Cys
85 90 95

Arg His Asn Tyr Glu Val Ala Tyr Arg Gly Ile Leu Gln Arg Arg Val

100 105 110

Glu Pro Thr Val Thr Ile Ser Pro Ser Arg Thr Glu Ala Leu Asn His

115 120 125

His Asn Leu Leu Ile Cys Ser Val Thr Asp Phe Tyr Pro Ser Gln Ile

130 135 140

Lys Val Arg Trp Phe Arg Asn Asp Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Val

145 150 155 160

Ser Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val

165 170 175

Met Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val

180 185 190

Glu His Pro Ser Leu Gln Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln

195 200 205

Ser Glu Ser Ala Gln Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Glu

210 215 220

Ala Ala Phe Leu Glu Arg Glu Asn Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala

225 230 235 240

Glu Leu Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr

245 250 255

Arg Thr Arg Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys

260 265

<210> 13

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 13

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu

1 5 10 15

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

20 25 30
Tyr Phe Thr Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Gly Val Thr Arg His Ile
35 40 45
Tyr Asn Arg Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Val Tyr
50 55 60
Arg Ala Val Thr Pro Gln Gly Arg Pro Val Ala Glu Tyr Trp Asn Ser
65 70 75 80

Gln Lys Glu Val Leu Glu Gly Ala Arg Ala Ser Val Asp Arg Val Cys
85 90 95
Arg His Asn Tyr Glu Val Ala Tyr Arg Gly Ile Leu Gln Arg Arg Val
100 105 110
Glu Pro Thr Val Thr Ile Ser Pro Ser Arg Thr Glu Ala Leu Asn His
115 120 125
His Asn Trp Leu Ile Cys Ser Val Thr Asp Phe Tyr Pro Ser Gln Ile
130 135 140

Lys Val Arg Trp Phe Arg Asn Asp Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Met
145 150 155 160
Ser Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val
165 170 175
Met Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val
180 185 190
Glu His Pro Ser Leu Gln Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln
195 200 205

Ser Glu Ser Ala Gln Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Glu
210 215 220
Ala Ala Phe Leu Glu Arg Glu Asn Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala
225 230 235 240
Glu Leu Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr
245 250 255
Arg Thr Arg Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys
260 265

<210> 14

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 14

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

1 5 10

<210> 15

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 15

Cys Ala Thr Ser Arg Asp Val Ser Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe

1 5 10 15