(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0143140
(43) 공개일자 2023년10월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 14/54* (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01) *C07K 14/715* (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/1138 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7026326
(22) 출원일자(국제) 2022년01월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년08월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/011878
(87) 국제공개번호 WO 2022/150732
국제공개일자 2022년07월14일
(30) 우선권주장
63/136,074 2021년01월11일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
프레시전 인코포레이티드
미국, 메릴랜드 20876, 저먼타운, 20358 세네카 메도우스 파크웨이
(72) 발명자
삽제바리 헬렌
미국, 메릴랜드 20876, 저먼타운, 20358 세네카 메도우스파크웨이
보링어 셰릴
미국, 메릴랜드 20876, 저먼타운, 20358 세네카 메도우스파크웨이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

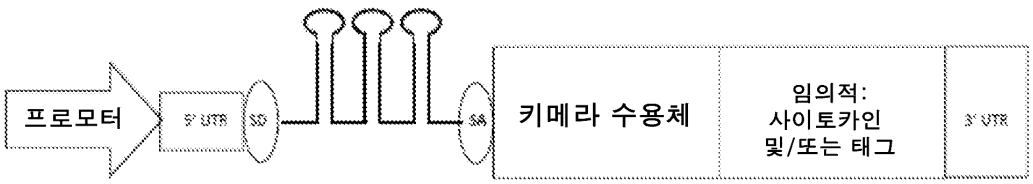
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 **키메라 수용체 요법**

(57) 요 약

면역 체크포인트 단백질의 발현을 억제하는 miRNA를 암호화하는 비-자연 발생 폴리뉴클레오티드. 폴리뉴클레오티드는 키메라 수용체, 사이토카인, 및/또는 세포 태그를 추가로 암호화할 수 있다. 전술된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터. 전술된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 변형된 면역 효과기 세포. 전술된 폴리뉴클레오티드 및/또는 세포를 포함하는 조성물 및 키트. 전술된 세포를 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법. 질환 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서 전술된 세포의 용도. 대상체에서 항원의 과발현과 연관된 질환 또는 장애를 검출하는 방법. 키메라 항원 수용체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 또는 이를 포함하는 세포의 연속 투여를 포함하는 질환 또는 장애의 치료 방법.

대 표 도 - 도1a



1, 2, 또는 3 개의
miRNA(들)가 있는 합성 인트론

(52) CPC특허분류
C07K 14/5443 (2013.01)
C07K 14/70503 (2013.01)
C07K 14/7051 (2013.01)
C07K 14/7155 (2013.01)
C07K 16/2803 (2013.01)
C07K 16/3092 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C12N 2310/141 (2013.01)
C12N 2320/31 (2013.01)

(72) 발명자
샤 루틀
미국, 메릴랜드 20876, 저먼타운, 20358 세네카 메도우스파크웨이
첸 창훙
미국, 메릴랜드 20876, 저먼타운, 20358 세네카 메도우스파크웨이
쿠렐라 비노드바부
미국, 메릴랜드 20876, 저먼타운, 20358 세네카 메도우스파크웨이
웨사 에이미
미국, 메릴랜드 20876, 저먼타운, 20358 세네카 메도우스파크웨이

(30) 우선권주장
63/136,611 2021년01월12일 미국(US)
63/263,001 2021년10월25일 미국(US)
63/263,508 2021년11월03일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

(a) 면역 체크포인트 단백질의 발현을 억제하는 miRNA; 및 (b) 키메라 수용체를 암호화하는 비-자연 발생 폴리뉴클레오티드.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 miRNA가 PD-1의 발현을 억제하는 것인, 폴리뉴클레오티드.

청구항 3

제2항에 있어서, 서열번호: 267과 적어도 80% 서열 동일성을 갖거나 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 267의 보체에 혼성화할 수 있는 핵산 서열을 포함하는, 폴리뉴클레오티드.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 키메라 수용체가 T-세포 수용체인, 폴리뉴클레오티드.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 키메라 수용체가 키메라 항원 수용체인, 폴리뉴클레오티드.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 키메라 항원 수용체가 ROR1 상의 에피토프에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함하는 것인, 폴리뉴클레오티드.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 키메라 항원 수용체가 서열번호: 465의 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 것인, 폴리뉴클레오티드.

청구항 8

제5항에 있어서, 상기 키메라 항원 수용체가 서열번호: 467의 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 줄기 영역, 및 서열번호: 473의 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 줄기 확장 영역을 포함하는 스페이서를 포함하는 것인, 폴리뉴클레오티드.

청구항 9

제1항에 있어서, 사이토카인을 추가로 암호화하는, 폴리뉴클레오티드.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 사이토카인이 IL-15, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체이고, 막 결합되는 것인, 폴리뉴클레오티드.

청구항 11

제10항에 있어서, IL-15, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체, 및 IL-15Rα, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 융합 단백질을 암호화하는, 폴리뉴클레오티드.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 융합 단백질이 서열번호: 523의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포

함하는 것인, 폴리뉴클레오티드.

청구항 13

제1항에 있어서, 세포 태그를 추가로 암호화하는, 폴리뉴클레오티드.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 절두된 HER1이 HER1 도메인 III, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체, 및 절두된 HER1 도메인 IV, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 것인, 폴리뉴클레오티드.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 세포 태그가 CD28 막관통 도메인 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 추가로 포함하는 것인, 폴리뉴클레오티드.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 17

제16항에 있어서, 잠자는 숲속의 미녀(*Sleeping Beauty*) 트랜스포존을 포함하는, 벡터.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 변형된 면역 효과기 세포.

청구항 19

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드 또는 제18항의 세포를 포함하는 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드 또는 제18항의 세포를 포함하는 키트.

청구항 21

제18항의 세포를 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 22

질환 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서 제18항의 변형된 면역 효과기 세포의 용도.

청구항 23

대상체에서 항원의 과발현과 연관된 질환 또는 장애를 검출하는 방법으로서, a) 대상체로부터의 샘플을 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 중 하나 이상과 접촉시키는 단계; 및 b) 질환이 없는 대조군 샘플에 대한 이러한 결합과 비교하여 샘플에 대한 항체 또는 이의 단편의 증가된 결합 수준을 검출하여, 대상체에서 질환을 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 24

키메라 항원 수용체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 또는 이를 포함하는 세포의 연속 투여를 포함하는 질환 또는 장애의 치료 방법으로서, 상기 암호화된 키메라 항원 수용체가 항원 표적 어레이에 대한 상이한 구조적 조성 및 결합 특이성을 갖는 키메라 항원 수용체의 집합체로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 집합체로부터의 하나 이상의 키메라 항원 수용체를 발현하는 세포의 제1 투여에 이어 집합체로부터의 하나 이상의 키메라 항원 수용체를 발현하는 세포의 제2 투여를 포함하며, 상기 제1 투여와 제2 투여

사이에 시간이 경과하는 것인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **서열 목록에 대한 참조**

[0002] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 함유하며 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 2022년 1월 10일에 생성된 상기 ASCII 사본의 명칭은 75594-348568_SL.txt이고 크기가 579,627 바이트이다.

배 경 기 술

[0003] 키메라 항원 수용체(CAR-T) 세포 및 T 세포 수용체(TCR) 요법은 최근에 급속한 개발을 거쳐 종양 세포의 사멸을 성공적으로 지시하는 것으로 나타났다. 이러한 요법은 예를 들어, 자가면역 질환 및 암을 치료하는 데 유용하다. 실제로, CD19, CD33, BCMA, CD44, α-엽산 수용체, CAIX, CD30, ROR1, CEA, EGP-2, EGP-40, HER2, HER3, 엽산-결합 단백질, GD2, GD3, IL-13R-a2, KDR, EDB-F, 메소텔린, CD22, EGFR, 엽산 수용체 α, MUC1, MUC4 또는 MUC16과 같은 뮤신, MAGE-A1, h5T4, PSMA, TAG-72, EGFR, CD20, EGFRvIII, CD123 또는 VEGF-R2를 포함하나 이에 제한되지 않는 이러한 요법에 대한 여러 표적이 현재까지 식별되었다. 이들 중에서, CD19, CD33, MUC1, MUC16, 및 ROR1은 면역요법에 대한 표적으로서 특히 유망한 것으로 나타났다.

[0004] CD19는 여러 요인으로 인해 면역요법에 대한 매력적인 표적이다. 그것은 다양한 B 세포 림프종 및 백혈병, 및 정상 B 세포 상에서 발현되지만, 조혈 줄기 세포, 형질 세포, 및 다른 건강한 조직에서 발견되지 않는다. 게다가, CD19는 리툭시맙(rituximab)과 같은 모노클로날 항체 요법의 표적인 CD20보다 더 광범위한 발현 프로파일을 가지고 있으며, 비효율적인 내재화로 고통받는 CD20과 비교하여 항체-약물 접합체(ADC)에 대한 더 나은 표적으로 생각된다. CD19는 또한 모노클로날 항체 치료(예를 들어, 리툭시맙)가 CD20 하향조절 또는 다른 요인으로 인해 효과가 없는 경우 발현되는 것으로 나타났다. 추가로, CD19-표적화 제제는 항-CD20 항체의 것과 다른 작용 모드를 가지고 있기 때문에, 그들은 기존 모노클로날 항체 레지멘을 보완할 수 있다.

[0005] CD33은 암에서의 높은 발현 및 건강한 성인 조직에서의 최소 발현으로 인해 면역요법에 대한 매력적인 표적이다. CD33은 골수성 백혈병 및 백혈병 줄기 세포 상에서 과발현된다. CD33은 성인에서 가장 흔한 급성 백혈병인 급성 골수성 백혈병(AML)에서 과발현된다. AML 환자의 85 내지 90%는 아세포(blast cell) 상에서 CD33의 발현을 보여준다. CD33은 또한 일반적으로 70대 성인에서 발견되는 골수의 암성 병태인 골수이형성 증후군(MDS)에서 과발현된다.

[0006] MUC1은 유방암에서 과발현되고, 정상 유선에서 부재하거나 낮은 수준으로 발현되기 때문에 면역요법에 대한 매력적인 표적이다. 게다가, MUC1은 암에서 대부분 비정상적으로 저글리코실화되고 암 표면 상의 항원은 정상 세포 상의 항원과 상이하다. 따라서 암 면역요법을 위해 MUC1을 표적하는 것은 암성 세포와 정상 세포 사이의 차이를 이용할 수 있다.

[0007] MUC16은 암에서의 높은 발현 및 건강한 성인 조직에서의 최소 발현으로 인해 면역요법에 대한 매력적인 표적이다. MUC16은 난소암, 유방암, 췌장암, 흡열성 암(endothermal cancer), 및 폐암에서 비정상적으로 발현된다. 예를 들어, MUC16은 부인병적 악성종양 중 가장 치명적인 난소 종양의 80% 초과에서 과발현된다. 한편, MUC16의 제한된 발현은 건강한 조직에서 발견되었다. 난소암에 대한 현재 치료 기준(standard of care)은 수술에 이어 백금제 및 탁산의 조합을 사용한 화학요법이다. 그러나, 질환의 재발은 초기 치료 후 대부분의 환자에서 발생하여, 반복된 수술 주기 및 추가 라운드의 화학요법을 초래한다.

[0008] 수용체 티로신 키나제-유사 고아 수용체 1(ROR1)은 암에서의 높은 발현 및 건강한 성인 조직에서의 최소 발현으로 인해 면역요법에 대한 매력적인 표적이다. ROR1은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 외투 세포 림프종(MCL), 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 및 미만성 B-세포 림프종(DLBCL)을 포함하는 다수의 혈액학적 종양 및 삼중 음성 유방암(TNBC)을 포함하는 유방 선암종, 췌장암, 난소암, 및 폐 선암종을 포함하는 고형 종양에서 비정상적으로 발현된다.

[0009] 많은 환자가 CAR-T 및 TCR 요법으로 지속적인 반응을 보이지만, 일부 환자의 경우 이러한 요법의 항-종양 효과는 수명이 짧거나 효과적이지 않다. 유망하게 보인 또 다른 면역요법은 T 세포의 스위치 오프(switch off)를 방지하고 이들 세포의 활성을 촉진할 수 있는 면역 체크포인트 억제이다. 체크포인트 억제제 표적의 예는 PD1,

PD-L1, CTLA-4, TIGIT, 4-1BB, PIK3IP1, CD27, CD28, CD40, CD70, CD122, CD137, OX40(CD134), GITR, ICOS, A2AR, B7-H3(CD276), B7-H4(VTCN1), BTLA, IDO, KIR, LAG3, TIM-3, 또는 VISTA를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 이들 중에서, CTLA4, PD-1, PD-L1, TIM3, TIGIT, LAG3, 및/또는 PIK3IP1을 표적하는 것은 가장 유망한 것으로 나타났다. 가장 연구된 체크포인트 억제 경로 중 하나는 PD-1/프로그램화 사멸 리간드 1(PD-L1) 경로이며, 이는 종양 세포가 면역 반응을 피하는 방법에서 중요한 역할을 한다. PD-1/PD-L1 차단 항체를 활용하는 면역요법은 임상에서 광범위하게 평가되었고, 특히 CAR-T 세포와 함께 투여될 때 다수의 악성종양에 걸쳐 종양 퇴행을 개선하는 것으로 나타났다. 그러나, 체크포인트 억제제 차단 항체는 암 유형에 걸쳐 일관되게 수행되지 않았고, 종양 미세환경에 대한 접근이 제한될 수 있고, 반복 투여를 필요로 하며, 시간 경과에 따라 효과가 상실될 수 있다. 게놈 편집은 PD-1 매개 CAR-T 세포 고갈을 제거하기 위한 대체 접근법이며, PD-1 차단을 조작된 CAR-T 세포로만 제한하다는 이점이 있다. 그러나, 유전자 편집은 제조 공정에 복잡성을 더해, 세포 요법의 호전 시간 및 비용을 증가시킨다.

[0010] 따라서 CAR-T 및/또는 TCR 요법을 전신 체크포인트 억제와 조합하는 치료를 포함하여, 항원-연관 질환 및 병태에 대해 더 안전하고, 보다 효과적이고, 저렴한 요법을 수득하기 위한 당업계의 지속적인 요구가 있다.

[0011] 또한 면역학적 감시 상실, 종양 항원 조성의 유전적 변경 및 종양 이질성(암 세포 표현형 차이를 야기)과 같은 복잡한 생체내 생물학적 문제를 해결하기 위해 항원의 다면적인 표적화를 제공하는 다양한 치료 레지멘의 방식을 고안할 필요가 있다.

발명의 내용

[0012] 본 발명은 부분적으로 면역 체크포인트 단백질의 발현을 억제하는 miRNA를 암호화하는 비-자연 발생 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다. 특정 구현예에서, miRNA는 CTLA4, PD-1, PD-L1, TIM3, TIGIT, LAG3, GITR, 또는 PIK3IP1을 표적한다. 특정 구현예에서, miRNA는 PD-1을 표적한다.

[0013] 특정 구현예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열번호: 72-87 중 임의의 하나와 적어도 80% 서열 동일성을 갖거나 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 72-87 중 임의의 하나의 보체에 혼성화할 수 있는 핵산 서열을 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열번호: 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 및 86 중 임의의 하나와 적어도 80% 서열 동일성을 갖거나 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 72, 74, 76, 78, 80, 82, 704, 705, 709, 및 710 중 임의의 하나의 보체에 혼성화할 수 있는 핵산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열번호: 179 또는 180과 적어도 80% 서열 동일성을 갖거나 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 179 또는 180의 보체에 혼성화할 수 있는 핵산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열번호: 267과 적어도 80% 서열 동일성을 갖거나 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 267의 보체에 혼성화할 수 있는 핵산 서열을 포함한다.

[0014] 특정 구현예에서, 폴리뉴클레오티드는 a) 서열번호: 292와 적어도 80% 서열 동일성을 갖거나 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 291의 보체에 혼성화할 수 있는 핵산 서열; 및 b) 서열번호: 292와 적어도 80% 서열 동일성을 갖거나 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 292의 보체에 혼성화할 수 있는 핵산 서열을 추가로 포함한다.

[0015] 특정 구현예에서, 폴리뉴클레오티드는 키메라 수용체를 추가로 암호화한다. 특정 구현예에서, 키메라 수용체는 T-세포 수용체 또는 키메라 항원 수용체이다.

[0016] 특정 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 CD19, CD33, MUC1, MUC16, 또는 ROR1 상의 에피토프에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 ROR1 상의 에피토프에 결합한다.

[0017] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 347, 351, 355, 359, 363, 367, 371, 375, 379, 383, 387, 391, 395, 399, 403, 407, 411, 415, 419, 423, 427, 431, 435, 439, 443, 447, 451, 455, 459, 및 463 중 임의의 하나의 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 가변 경쇄 도메인은 서열번호: 387의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다.

[0018] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 349, 353, 357, 361, 365, 369, 373, 377, 381, 385, 389, 393, 397, 401, 405, 409, 413, 417, 421, 425, 429, 433, 437, 441, 445, 449, 453, 457, 및 461 중 임의의 하나의 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 가변 중쇄 도메인을 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 가변 중쇄 도메인은 서열번호: 349의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다.

[0019] 특정 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 스페이서(spacer)를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 스페이서는 CD8α 힌지 도메인 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체인 줄기 영역을 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 줄기 영역은 서열번호: 467의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 스페이서는 줄기 확장 영역을 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 줄기 확장 영역은 서열번호: 473의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다.

[0020] 특정 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 막관통 도메인을 추가로 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 막관통 도메인은 CD8α 막관통 도메인 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 막관통 도메인은 서열번호: 475의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다.

[0021] 특정 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 세포내 신호전달 도메인을 추가로 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3ζ 신호전달 도메인 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 서열번호: 479의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다.

[0022] 특정 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 공자극 도메인을 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD28 신호전달 도메인 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 서열번호: 481의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다.

[0023] 특정 구현예에서, 폴리뉴클레오티드는 사이토카인을 추가로 암호화한다. 특정 구현예에서, 사이토카인은 IL-15 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체이다. 이러한 특정 구현예에서, 사이토카인은 서열번호: 519의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다.

[0024] 특정 구현예에서, IL-15, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 막 결합된다. 이러한 특정 구현예에서, IL-15, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 IL-15Rα, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 또한 포함하는 융합 단백질의 일부를 형성한다. 이러한 특정 구현예에서, 융합 단백질은 서열번호: 523의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 융합 단백질은 서열번호: 525의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다.

[0025] 특정 구현예에서, 폴리뉴클레오티드는 세포 태그를 추가로 암호화한다. 특정 구현예에서, 세포 태그는 절두된 HER1, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 절두된 HER1은 HER1 도메인 III, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체, 및 절두된 HER1 도메인 IV, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 절두된 HER1은 서열번호: 565의 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체, 및 서열번호: 567의 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다.

[0026] 특정 구현예에서, 세포 태그는 CD28 막관통 도메인 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 추가로 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 세포 태그는 서열번호: 571의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다.

[0027] 본 발명은 또한 전술된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터에 관한 것이다. 벡터는 바이러스 또는 비바이러스일 수 있다. 특정 구현예에서, 벡터는 잠자는 숲속의 미녀(*Sleeping Beauty*) 트랜스포존(transposon)을 포함한다.

[0028] 본 발명은 추가로 전술된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 변형된 면역 효과기 세포에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 세포는 T-세포이다.

[0029] 본 발명은 추가로 전술된 폴리뉴클레오티드 및/또는 세포를 포함하는 조성물 및 키트에 관한 것이다.

[0030] 본 발명의 추가 측면은 전술된 세포를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이다. 본 발명은 또한 질환 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서 전술된 세포의 용도에 관한 것이다. 질환 또는 장애는 항원, 예를 들어, CD19, CD33, ROR1, MUC1, 또는 MUC16의 과발현과 연관된 것일 수 있다. 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 ROR1의 과발현과 연관된 것이다.

[0031] 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 암이다. 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 만성 림프구성 백혈병, 외투세포 림프종, 급성 림프모구성 백혈병, 또는 미만성 거대 B-세포 림프종, 삼중 음성 유방암을 포함하는 유방 선암종, 췌장암, 난소암, 또는 폐 선암종이다.

[0032] 본 발명의 또 다른 측면은 a) 대상체로부터의 샘플을 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 중 하나 이상과 접촉시키는 단계; 및 b) 질환이 없는 대조군 샘플에 대한 이러한 결합과 비교하여 샘플에 대한 항체 또는 이의 단편의

증가된 결합 수준을 검출하여, 대상체에서 질환을 검출하는 단계를 포함하는, 대상체에서 항원의 과발현과 연관된 질환 또는 장애를 검출하는 방법이다.

[0033] 본 발명의 또 다른 추가 측면은 항원 표적의 어레이에 대한 상이한 구조적 조성 및 결합 특이성을 갖는 키메라 항원 수용체의 집합체로부터 선택된 키메라 항원 수용체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 세포, 핵산, 바이러스 벡터, 또는 비바이러스 벡터의 일련의 투여를 포함하는, 암 및 자가면역 질환 또는 장애와 같은, 질환 또는 장애를 치료하는 방법이다. 이러한 특정 구현예에서, 방법은 집합체로부터의 하나 이상의 키메라 항원 수용체를 발현하는 세포의 제1 투여 이어서 집합체로부터의 하나 이상의 키메라 항원 수용체를 발현하는 세포의 제2 투여를 포함하며, 상기 제1 투여와 제2 투여 사이에 시간이 경과한다.

도면의 간단한 설명

[0034] 도 1a는 하나 이상의 체크포인트 억제제 miRNA와 키메라 수용체의 조합(SD= 스플라이스 공여자; SA= 스플라이스 수용자)을 포함하는 벡터의 예시적인 묘사이다. 도 1b는 다양한 5' 또는 3' 위치에서 표적 miRNA 및 상보적 서열을 포함하는 다양한 프리- miRNA의 헤어핀 및 루프 설계의 예시적인 묘사이다. 도 1c는 이식유전자 카세트에서의 위치를 포함하는 다양한 프리- miRNA의 헤어핀 및 루프 설계의 예시적인 묘사이다.

도 2는 MUC16-특이적 CAR의 존재 또는 부재 하에 miRNA 작제물의 다양한 조합의 형질감염 후 PD1 상대적 RNA 발현을 도시하는 그래프이다. X-축 상에 도시된 바와 같은 작제물 #1-8은 표 10에 개략적으로 제시되어 있다.

도 3a, 3b 및 3c는 CD3/CD28 비드-자극된 CD33 CAR-T 세포와 함께 Nanostring 인간 유전자 패널 코드 세트를 사용하여 >700 개 유전자의 유전자 분석으로부터 수득된 정규화된 절대 전사체 카운트를 도시하는 그래프이다. 도 3a에서, Y-축은 PD-1 및 TIGIT를 표적하는 2 개의 체크포인트 억제제 miRNA를 코딩하는 인트론을 함유하는 CAR-T 세포(CD33 CAR-mbIL15-HER1t + miRNA(PD-1 + TIGIT))로부터의 전사체 카운트를 플롯하고, X-축은 CAR-T 세포 단독(임의의 체크포인트 억제 miRNA를 함유하지 않음)으로부터의 전사체를 플롯한다. 원은 관심 유전자를 표시한다. 도 3b에서, Y-축은 CAR-T 세포를 함유하는 PD-1 miRNA(CD33 CAR-mbIL15-HER1t + miRNA(PD-1 + PD-1))로부터의 전사체 카운트를 플롯하고 X-축은 CAR-T 세포 단독으로부터의 전사체를 플롯한다. 도 3c는 Y-축 상의 비-표적화 miRNA 대조군(CD33 CAR-mbIL15-HER1t + miRNA 스크램블*) 및 X-축 상의 miRNA 함유 인트론이 없는 CAR-T 세포를 플롯한다. 원은 관심 유전자를 표시하고 체크포인트 억제제 miRNA 설계의 표적 특이성을 도시하는 데 사용된다. 3 개 그룹은 모두 하나의 공여자로부터 유래되었다. * 스크램블 대조군은 비-표적화 miRNA이다.

도 4a-c는 CD3/CD28 비드 자극된 MUC16-특이적 CAR-T 세포와 함께 Nanostring 인간 유전자 패널 코드 세트를 사용하여 >700 개 유전자의 유전자 분석으로부터 수득된 정규화된 절대 전사체 카운트를 도시하는 그래프이다. 도 4a에서, Y-축은 PD-1 내의 2 개의 상이한 서열을 표적하는 miRNA를 코딩하는 인트론 및 TIGIT에 대한 서열을 함유하는 CAR-T 세포(MUC16CAR-mbIL15-HER1t(일괄하여 "MUC16CAR"로도 언급됨)+miRNA(PD-1/PD-1/TIGIT))로부터의 전사체 카운트를 플롯하고, X-축은 miRNA-함유 인트론이 없는 CAR-T 세포(MUC16CAR-mbIL15-HER1t)로부터의 전사체를 플롯한다. 검은색 원은 관심 유전자를 표시한다. 도 4b에서, X-축은 동일하고, Y-축은 CAR-T 세포를 함유하는 이중 PD-1 표적화 miRNA(MUC16CAR-mbIL15-HER1t +miRNA(PD-1/PD-1))로부터의 전사체 카운트를 플롯한다. 도 4c는 Y-축 상의 비-표적화 miRNA 대조군(MUC16CAR-mbIL15-HER1t +miRNA(스크램블)) 및 X-축 상의 miRNA-함유 인트론이 없는 CAR-T 세포를 플롯한다. 3 개 그룹은 모두 하나의 공여자로부터 유래된다.

도 5a는 시간 경과에 따른 MUC16을 발현하는 GFP+ K562 세포의 수를 도시하는 그래프이다. 각 시점에서 검은색 원으로 채워진 점이 있는 선은 CAR-T 세포가 없는 웰에서 GFP+ 표적 세포의 수를 나타낸다. 정사각형 열린 포인트가 있는 선은 miRNA-함유 인트론이 없는 MUC16 CAR-mbIL15-HER1t CAR-T 세포, (("CAR-T 세포 함유"))가 있는 웰에서 표적 세포 카운트를 나타낸다. 회색 원으로 채워진 포인트가 있는 선은 합성 인트론과 이중 PD-1 표적화 miRNA를 함유하는 CAR-T 세포(MUC16 CAR-mbIL15-HER1t+ miRNA(PD-1/PD-1)("CAR-T + miRNA 세포 함유")가 있는 웰에서 표적 세포 카운트를 나타낸다. 데이터는 하나의 공여자로부터 유래되며, 삼중 웰의 평균 + SD가 플롯된다. *** P<0.001은 Dunnett의 다중 비교 사후 검정을 사용한 2원 ANOVA를 기반으로 한다.

도 5b는 시간 경과에 따른 GFP+ K562/MUC16+/PD-L1+/CD155+ 세포의 수를 도시하는 그래프이다. 각 시점에서 정사각형으로 채워진 점이 있는 선은 웰에서 GFP+ 표적 세포 단독의 수를 나타낸다. 열린 원 포인트가 있는 선은 miRNA-함유 인트론이 없는 MUC16-특이적 CAR-T 세포(MUC16 CAR-mbIL15-HER1t(CAR-T 세포 함유))가 있는 웰에서 표적 세포 카운트를 나타낸다. 열린 원으로 채워진 포인트가 있는 선은 합성 인트론과 이중 PD-1 및 TIGIT 표적화 miRNA를 함유하는 CAR-T 세포(MUC16CAR-mbIL15-HER1t +miRNA(PD-1/PD-1/TIGIT)(CAR-T + miRNA 세포 함유))

가 있는 웰에서 표적 세포 카운트를 나타낸다. 데이터는 하나의 공여자로부터 유래되며, 삼중 웰의 평균 + SD가 플롯된다.

도 6a-b는 종양 표적 세포(K562/MUC16t)와 공배양 후 하나 이상의 체크포인트 억제제 miRNA의 조합을 갖는 MUC16 CAR-T 세포에서 IFN 감마 및 GM-CSF의 사이토카인 발현 수준을 도시한다. 도 6c-d는 종양 표적 세포와 공배양 없이 하나 이상의 체크포인트 억제제 miRNA의 조합을 갖는 MUC16 CAR-T 세포에서 IFN 감마 및 GM-CSF의 사이토카인 발현 수준을 도시한다. X-축 상에 도시된 바와 같은 작제물 # 1-11은 표 11에 개략적으로 제시된 바와 같다.

도 7은 다양한 miRNA와 조합된 MUC16 CAR+mbIL-15+HER1t("MUC16 CAR"으로 제시됨)로 처리된 마우스에서의 종양 부담을 도시한다.

도 8a는 MUC16CAR+mbIL15+HER1t(CAR 단독) 및 MUC16CAR+mbIL15+HER1t+miRNA(PD1/PD-1)(CAR+miRNA(PD-1/PD-1)) 처리된 마우스의 혈액에서 hCD45/CD3+/HER1t+ 발현을 게이팅한 후 세포 집단에서 PD-1 수준을 입증한다. 도 8b는 CAR 및 CAR+miRNA(PD-1/PD-1) 처리된 마우스에서 중간 형광 강도(MFI)에 의해 측정된 바와 같은 PD-1 수준을 도시한다.

도 9a 및 9b는 다양한 CAR 및 CAR+miRNA 처리된 마우스의 혈액에서 hCD45/CD3+/HER1t+ 발현을 게이팅한 후 세포 집단에서 PD-1 및 TIGIT MFI 수준을 입증한다. X-축 상에 도시된 바와 같은 그룹 # 1-9는 표 12에 개략적으로 제시된 바와 같다.

도 10a는 PD1 사일런서 모듈(silencer module)이 가이드 miRNA를 생산하고 5 개의 T 세포 공여자로부터 생성된 UltraCAR-T 세포에서 PD1 mRNA 발현의 상응하는 감소를 생산함을 입증한다. PD1-표적화 가이드 miRNA의 RT-qPCR 결과가 도시되어 있다.

도 10b는 PD1 사일런서 모듈이 가이드 miRNA를 생산하고 5 개의 T 세포 공여자로부터 생성된 ultraCAR-T 세포에서 PD1 mRNA 발현의 상응하는 감소를 생산함을 입증한다. PD1 mRNA의 RT-qPCR 결과가 도시되어 있다.

도 11은 PD1 침묵 모듈(silencing module)이 비-표적화 패신저(passenger) miRNA에 비해 PD1-표적화 가이드 miRNA를 우선적으로 생산함을 입증한다.

도 12a-e는 가이드 miRNA가 PD1 사일런서 모듈로부터 기원하는 우세한 작은 RNA 종임을 입증한다.

도 13은 전체 small RNAseq 판독의 백분율로서 PD1 사일런서 모듈에 맵핑하는 성숙 miRNA의 정량화를 도시한다.

도 14a 및 b는 ROR1 UltraCAR-T 대조군 세포와 비교하여 ROR1+PD1 사일런서 세포에서 차등 유전자 발현을 도시한다.

도 15a-d는 전사체 로그 배수 변화에 대한 예측된 miRNA 결합 강도의 비교를 도시한다.

도 16은 본 개시내용의 유전적 작제물에 대한 예시적인 체계를 제공한다.

도 17은 본 개시내용의 경로 및 요소의 개략도를 제공한다.

도 18은 본 개시내용의 치료 레지멘이 진행될 수 있는 경로의 예를 제공한다.

도 19는 본 개시내용의 추가 구현예의 표시를 제공한다.

도 20은 본 개시내용의 추가 구현예의 표시를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] 하기 설명 및 예는 본 개시내용의 구현예를 상세하게 예시한다.

[0036] 본 개시내용은 본원에 기재된 특정 구현예에 제한되지 않고 이와 같이 변경될 수 있음이 이해되어야 한다. 당업자는 본 발명의 범위 내에 포함되는, 본 개시내용의 변경 및 변형이 있음을 인식할 것이다.

[0037] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 개시내용이 속하는 분야의 숙련자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0038] 본원에 사용되는 섹션 제목은 구성적 목적만을 위한 것이고 기재된 주제를 제한하려는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0039] 본 개시내용의 다양한 특징은 단일 구현예의 맥락에서 기재될 수 있지만, 특징은 또한 별도로 또는 임의의 적합한 조합으로 제공될 수 있다. 역으로, 본 개시내용은 명확성을 위해 별개의 구현예의 맥락에서 본원에 기재될 수 있지만, 본 개시내용은 또한 단일 구현예로 구현될 수 있다.

[0040] 하기 정의는 기술 분야의 정의를 보완하고 현재 출원에 관한 것이며 예를 들어, 임의의 공동 소유의 특허 또는 출원에 임의의 관련되거나 관련되지 않은 경우에 귀속되지 않는다. 본원에 사용되는 전문용어는 단지 특정 구현예를 설명하려는 목적을 위한 것이며, 제한하려는 것으로 의도되지 않는다.

[0041] **I. 정의**

[0042] 본 출원에서, 단수의 사용은 달리 구체적으로 언급되지 않는 한 복수를 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥상 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다.

[0043] 본 출원에서, "또는"의 사용은 달리 언급되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "및/또는" 및 "이의 임의의 조합" 및 그들의 문법적 등가물은 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 이들 용어는 임의의 조합이 구체적으로 고려됨을 전달할 수 있다. 단지 예시적 목적으로, 다음 어구 "A, B, 및/또는 C" 또는 "A, B, C, 또는 이의 임의의 조합"은 "A 개별적으로; B 개별적으로; C 개별적으로; A 및 B; B 및 C; A 및 C; 및 A, B, 및 C를 의미할 수 있다." 용어 "또는"은 문맥이 구체적으로 분리적 용법을 지칭하지 않는 한, 결합적으로 또는 분리적으로 사용될 수 있다.

[0044] 또한, 용어 "포함하는" 뿐만 아니라 다른 형태, 예컨대 "포함하다," "포함한다," 및 "포함된"의 사용은 제한되지 않는다.

[0045] 명세서에서 "일부 구현예," "구현예," "하나의 구현예" 또는 "다른 구현예"에 대한 언급은 구현예와 관련하여 기재된 특정 특징, 구조, 또는 특성이 본 개시내용의 적어도 일부 구현예에 포함되지만, 모든 구현예가 반드시 그런 것은 아님을 의미한다.

[0046] 본 명세서 및 청구범위(들)에 사용된 바와 같이, 단어 "포함하는"(및 포함하는의 임의의 형태, 예컨대 "포함하다" 및 "포함한다"), "갖는"(및 갖는의 임의의 형태, 예컨대 "갖다" 및 "갖는다"), "포함하는"(및 포함하는의 임의의 형태, 예컨대 "포함한다" 및 "포함하다") 또는 "함유하는"(및 함유하는의 임의의 형태, 예컨대 "함유한다" 및 "함유하다")은 포괄적이거나 개방형이고 추가의 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 제외하지 않는다. 본 명세서에서 논의된 임의의 구현예는 개시내용의 임의의 방법 또는 조성물과 관련하여 구현될 수 있고, 그 반대도 가능함이 고려된다. 또한, 본 개시내용의 조성물은 본 개시내용의 방법을 달성하는 데 사용될 수 있다.

[0047] 용어 "약" 또는 "대략"은 당업자에 의해 결정된 바와 같은 특정 값에 대한 허용가능한 오차 범위 이내를 의미하며, 부분적으로 값이 측정되거나 결정되는 방식, 즉, 측정 시스템의 한계에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, "약"은 관련 기술분야의 관행에 따라, 1 또는 1 초과의 표준 편차 이내를 의미할 수 있다. 대안적으로, "약"은 주어진 값의 최대 20%, 최대 10%, 최대 5%, 또는 최대 1%의 범위를 의미할 수 있다. 또 다른 예에서, "약 10"의 양은 10 및 9 내지 11의 임의의 양을 포함한다. 또 다른 예에서, 참조 수치 값과 관련하여 용어 "약"은 또한 해당 값으로부터 플러스 또는 마이너스 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 값의 범위를 포함할 수 있다. 대안적으로, 특히 생물학적 시스템 또는 과정과 관련하여, 용어 "약"은 값의 자릿수 이내, 바람직하게는 5-배 이내, 보다 바람직하게는 2-배 이내를 의미할 수 있다. 특정 값이 출원 및 청구범위에 기재되어 있는 경우, 달리 명시되지 않는 한 용어 "약"은 특정 값에 대한 허용가능한 오차 범위 내를 의미하는 것으로 가정되어야 한다.

[0048] "치료적 유효량" 또는 "치료적 유효 용량"은 원하는 치료 결과를 달성하기 위해 필요한 기간 동안 효과적인 양 또는 용량을 지칭한다. 양은 개체의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중, 및 개체에서 원하는 반응을 도출하는 본 발명의 핵산 서열의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다.

[0049] "폴리뉴클레오티드" 또는 "올리고뉴클레오티드"는 임의의 길이의 뉴클레오티드 또는 핵산의 중합체성 형태인 리보뉴클레오티드 또는 데옥시리보뉴클레오티드를 지칭한다. 이 용어는 분자의 기본 구조만을 지칭한다. 따라서, 이 용어는 이중 및 단일 가닥 DNA, 삼중 DNA, 뿐만 아니라 이중 및 단일 가닥 RNA를 포함한다. 또한 예를 들어, 폴리뉴클레오티드의 메틸화 및/또는 캡핑에 의해 변형된 형태, 및 비변형된 형태를 포함한다. 용어는 또한 비-자연 발생 또는 합성 뉴클레오티드 뿐만 아니라 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 분자를 포함하는 것을 의미한다.

[0050] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서의 본문에서 핵산 서열은 왼쪽에서 오른쪽으로 읽을 때 5'에서 3' 방향으로

주어진다.

[0051] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "형질감염," "형질전환," "뉴클레오펙션," 또는 "형질도입"은 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 물리적, 화학적, 및/또는 전기적 방법을 사용함으로써 숙주 세포 또는 유기체로 도입하는 것을 지칭한다. 본원에 개시된 핵산 서열 및 벡터는 예를 들어, 전기천공, 인산칼슘 공침전, 스트론튬 포스페이트 DNA 공침전, 리포솜 매개-형질감염, DEAE 덱스트란 매개-형질감염, 다양이온성 매개-형질감염, 텅스텐 입자-촉진 미립자 충격, 바이러스, 및/또는 비바이러스 매개 형질감염에 의한 것을 포함하여, 임의의 이러한 방법에 의해 세포 또는 유기체로 도입될 수 있다. 일부 경우에, 핵산을 세포 또는 유기체로 도입하는 방법은 바이러스, 레트로바이러스, 렌티바이러스, 또는 트랜스포존, 또는 전이가능한 요소-매개(예를 들어, 잠자는 숲속의 미녀) 벡터의 사용을 수반한다.

[0052] 본원에 사용된 바와 같은 "폴리펩티드," "펩티드," 및 그들의 문법적 등가물은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭한다. 폴리펩티드는 임의적으로 주어진 세포 환경에서 주어진 단백질에 전형적인 글리코실화 또는 다른 변형을 포함할 수 있다. 본원에 개시된 폴리펩티드 및 단백질(이의 기능적 단편 및 기능적 변이체 포함)은 하나 이상의 자연 발생 아미노산 대신에 합성 아미노산을 포함할 수 있다. 이러한 합성 아미노산은 당업계에 알려져 있고, 예를 들어, 아미노사이클로헥산 카르복실산, 노르류신, α-아미노 n-데칸산, 호모세린, S-아세틸아미노메틸-시스테인, 트랜스-3- 및 트랜스-4-하이드록시프롤린, 4-아미노페닐알라닌, 4-니트로페닐알라닌, 4-클로로페닐알라닌, 4-카르복시페닐알라닌, β-페닐세린 β-하이드록시페닐알라닌, 페닐글리신, α-나프틸알라닌, 사이클로헥실알라닌, 사이클로헥실글리신, 인돌린-2-카르복실산, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-카르복실산, 아미노말론산, 아미노말론산 모노아미드, N'-벤질-N'-메틸-리신, N',N'-디벤질-리신, 6-하이드록시리신, 오르니틴, α-아미노사이클로펜탄 카르복실산, α-아미노사이클로헥산 카르복실산, α-아미노사이클로헵탄 카르복실산, α-(2-아미노-2-노르보르난)-카르복실산, α,γ-디아미노부티르산, α,β-디아미노프로피온산, 호모페닐알라닌, 및 α-tert-부틸글리신을 포함한다. 본 개시내용은 조작된 세포에서 본원에 기재된 폴리펩티드 또는 단백질의 발현이 폴리펩티드 또는 단백질의 하나 이상의 아미노산의 번역후 변형과 연관될 수 있음을 추가로 고려한다. 번역후 변형의 비제한적인 예는 인산화, 아세틸화 및 포름일화를 포함하는 아실화, 글리코실화(N-연결 및 O-연결 포함), 아미드화, 하이드록실화, 메틸화 및 에틸화를 포함하는 알킬화, 유비퀴틴화, 피롤리돈 카르복실산의 첨가, 이황화 가교의 형성, 황산화, 미리스토일화, 팔미토일화, 이소프레닐화, 파르네실화, 게라닐화, 글리피화, 리포일화 및 요오드화를 포함한다.

[0053] 용어 "보존적 아미노산 치환" 또는 "보존적 돌연변이"는 하나의 아미노산을 공통 특성을 갖는 또 다른 아미노산으로 대체하는 것을 지칭한다. 개별 아미노산 사이의 공통 특성을 정의하는 기능적 방식은 상동 유기체의 상응하는 단백질 사이의 아미노산 변화의 정규화된 빈도를 분석하는 것이다(Schulz, G. E. and Schirmer, R. H., Principles of Protein Structure, Springer-Verlag, New York(1979)). 이러한 분석에 따르면, 그룹 내의 아미노산이 서로 우선적으로 교환되고, 따라서 전반적인 단백질 구조에 대한 그들의 영향이 서로 가장 유사한 아미노산 그룹이 정의될 수 있다(Schulz, G. E. and Schirmer, R. H., 상기). 보존적 돌연변이의 예는 하기 하위 그룹 내의 아미노산의 아미노산 치환, 예를 들어, 아르기닌을 리신으로 치환 및 양전하가 유지될 수 있도록 그 반대도 가능; 아스파르트산을 글루탐산으로 치환 및 음전하가 유지될 수 있도록 그 반대도 가능; 유리 -OH가 유지될 수 있도록 트레오닌을 세린으로 치환; 및 유리 $-NH_2$가 유지될 수 있도록 아스파라긴을 글루타민으로 치환을 포함한다. 예시적인 보존적 아미노산 치환은 하기 차트에 제시되어 있다:

[0054]

아미노산 유형	치환가능한 아미노산
친수성	Ala, Pro, Gly, Glu, Asp, Gln, Asn, Ser, Thr
술피드릴	Cys
지방족	Val, Ile, Leu, Met
염기성	Lys, Arg, His
방향족	Phe, Tyr, Trp

[0055] 보존적 아미노산 치환에 의해서만 참조 아미노산 서열과 상이한 아미노산 서열은 본원에서 참조 서열의 "보존적으로-치환된 변이체"로 언급될 것이다.

[0056] 일부 구현예에서, 기능적 변이체는 적어도 하나의 비-보존적 아미노산 치환을 갖는 참조 단백질의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 용어 "비-보존적 돌연변이"는 상이한 그룹 사이의 아미노산 치환, 예를 들어, 트립토판을 리신으로 치환, 또는 세린을 페닐알라닌으로 치환 등을 수반한다. 이 경우, 기능적 변이체의 생물학적 활성을 방해하거나 억제하지 않는 비-보존적 아미노산 치환이 바람직하다. 비-보존적 아미노산 치환은 기능적 변이체의 생물학적 활성을 향상시킬 수 있어, 기능적 변이체의 생물학적 활성이 상동 모체 단백질과 비교하여 증가되도록 한다. 아미노산 치환성은 예를 들어, L. Y. Yampolsky and A. Stoltzfus, "The Exchangeability of Amino acids in Proteins," *Genetics* 2005 Aug.; 170(4):1459-1472에 보다 상세하게 논의되어 있다.

[0057] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "동일한" 및 그의 문법적 등가물 또는 폴리펩티드의 2 개의 핵산 서열 또는 아미노산 서열의 맥락에서 "서열 동일성"은 명시된 비교 창에 걸쳐 최대 상응도에 대해 정렬될 때 동일한 두 서열에서의 잔기를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은 "비교 창"은 두 서열이 최적으로 정렬된 후 서열이 인접한 위치의 동일한 수의 참조 서열과 비교될 수 있는 적어도 약 20 개의 인접한 위치, 일반적으로 약 50 내지 약 200 개, 보다 일반적으로 약 100 내지 약 150 개의 분절을 지칭한다. 비교를 위한 서열 정렬 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 비교를 위한 최적 서열 정렬은 Smith and Waterman, *Adv. Appl. Math.*, 2:482(1981)의 국소 상동성 알고리즘; Needleman and Wunsch, *J. Mol. Biol.*, 48:443(1970)의 정렬 알고리즘; Pearson and Lipman, *Proc. Nat. Acad. Sci U.S.A.*, 85:2444(1988)의 유사성 검색 방법; 이들 알고리즘의 계산된 구현(캘리포니아주 마운틴뷰 소재의 Intelligentics의 PC/Gene 프로그램에서 CLUSTAL, 미국 위스콘신주 매디슨 575 사이언스 드라이브 소재의 Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group(GCG)의 GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA, 및 TFASTA를 포함하나 이에 제한되지 않음)에 의해 수행될 수 있으며; CLUSTAL 프로그램은 Higgins and Sharp, *Gene,* 73:237-244(1988) 및 Higgins and Sharp, *CABIOS*, 5:151-153(1989); Corpet 등, *Nucleic Acids Res.*, 16:10881-10890(1988); Huang 등, *Computer Applications in the Biosciences*, 8:155-165(1992); 및 Pearson 등, *Methods in Molecular Biology*, 24:307-331(1994)에 의해 잘 기재되어 있다. 정렬은 또한 검사 및 수동 정렬에 의해 수행된다. 한 부류의 구현예에서, 본원의 폴리펩티드는 예를 들어, 기본 매개변수를 사용하여 BLASTP(또는 CLUSTAL, 또는 임의의 다른 이용가능한 정렬 소프트웨어)에 의해 측정될 때, 참조 폴리펩티드(즉, 이의 전장), 또는 이의 단편과 적어도 80%, 85%, 90%, 98% 99% 또는 100% 동일하다. 유사하게, 핵산은 또한 출발 핵산과 관련하여 기재될 수 있으며, 예를 들어, 그들은 예를 들어, 기본 매개변수를 사용하여 BLASTN(또는 CLUSTAL, 또는 임의의 다른 이용가능한 정렬 소프트웨어)에 의해 측정될 때, 참조 핵산(즉, 이의 전장) 또는 이의 단편과 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 98%, 99% 또는 100% 동일할 수 있다. 하나의 분자가 더 큰 분자와 일정 백분율의 서열 동일성을 갖는다고 하는 경우, 2 개의 분자가 최적으로 정렬될 때, 더 작은 분자에서 잔기의 백분율이 2 개의 분자가 최적으로 정렬되는 순서에 따라 더 큰 분자에서 일치하는 잔기를 찾는다는 것을 의미한다.

[0058] 본 명세서 및 청구범위의 목적을 위해, 참조 서열과 "적어도 50% 동일성을 갖는"이라는 어구, 또는 그 안의 임의의 범위를 언급하는 것(예를 들어, "와 적어도 80% 서열 동일성")은 참조 서열 자체를 포함하는 것으로 이해된다. 따라서, 예를 들어, "서열번호: 0과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 핵산"을 인용하는 청구범위는 서열번호: 0 자체를 포함한다.

[0059] 핵산 또는 아미노산 서열에 적용되는 바와 같은 용어 "실질적으로 동일한" 및 그의 문법적 등가물은 핵산 또는 아미노산 서열이 표준 매개변수를 사용하는 상기 기재된 프로그램, 예를 들어, BLAST를 사용하여 참조 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함함을 의미한다.

[0060] "상동성"은 일반적으로 2 개 이상의 핵산 또는 단백질(또는 이의 서열) 사이의 서열 동일성으로부터 추론된다. 상동성을 확립하는 데 유용한 서열 사이의 동일성의 정확한 백분율은 문제가 되는 핵산 및 단백질에 따라 달라지지만, 25% 정도의 서열 동일성이 상동성을 확립하는 데 일상적으로 사용된다. 더 높은 수준의 서열 동일성, 예를 들어, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 이상이 또한 상동성을 확립하는 데 사용될 수 있다. 서열 동일성 백분율을 결정하는 방법(예를 들어, 기본 매개변수를 사용하는 BLASTP 및 BLASTN)이 본원에 기재되어 있고 일반적으로 이용가능하다. 핵산 및/또는 핵산 서열은 공통 조상 핵산 또는 핵산 서열로부터 자연적으로 또는 인공적으로 유래될 때 "상동"이다. 단백질 및/또는 단백질 서열은 그들의 암호화 DNA가 공통 조상 핵산 또는 핵산 서열로부터 자연적으로 또는 인공적으로 유래될 때 "상동"이다. 상동 분자는 "상동체"로 명명될 수 있다. 예를 들어, 임의의 자연 발생 단백질은 임의의 이용가능한 돌연변이생성 방법에 의해 변형될 수 있다. 발현될 때, 이 돌연변이화된 핵산은 원래 핵산에 의해 암호화된 단백질에 상동인 폴리펩티드를 암호화한다.

[0061] 또한 개시된 서열에 혼성화하는 핵산 분자가 본원에서 고려되고 포함된다. 혼성화 조건은 보증된 바와 같이,

온화하거나, 중간정도이거나, 엄격할 수 있다.

[0062] DNA 혼성화를 촉진하는 적절한 엄격성 조건, 예를 들어, 약 45℃에서 6x 염화나트륨/시트르산나트륨(SSC), 이어서 50℃에서 2x SSC로 세척은 알려져 있거나 Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y.(1989), 6.3.1-6.3.6에서 찾을 수 있다. "엄격한 혼성화 조건"은 4 내지 12 시간 동안 37℃의 온도에서 50% 포름아미드 중 1.0 M NaCl의 염 농도, 이어서 60-65℃에서 0.1X SSC로 세척을 포함하는 것이다.

[0063] 숙련자에 의해 이해되는 바와 같이, 핵산 서열의 약간의 변화가 암호화된 폴리펩티드의 아미노산 서열을 반드시 변경하지는 않는다. 본 개시내용은 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 코돈 용법의 축퇴성을 포괄한다. 예를 들어, 당업계에서 알려진 바와 같이, 상이한 코돈은 하기 차트에 예시된 것과 동일한 아미노산을 코딩할 것이다.

[0064]

아미노산	코돈
Ala/A	GCT, GCC, GCA, GCG
Arg/R	CGT, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG
Asn/N	AAT, AAC
Asp/D	GAT, GAC
Cys/C	TGT, UGC
Gln/Q	CAA, CAG
Glu/E	GAA, GAG
Gly/G	GGT, GGC, GGA, GGG
His/H	CAT, CAC
Ile/I	ATT, ATC, ATA
Leu/L	TTA, TTG, CTT, CTC, CTA, CTG
Lys/K	AAA, AAG
Met/M	ATG
Phe/F	TTT, TTC
Pro/P	CCT, CCC, CCA, CCG
Ser/S	TCT, TCC, TCA, TCG, AGT, AGC
Thr/T	ACT, ACC, ACA, ACG
Trp/W	TGG
Tyr/Y	TAT, TAC
Val/V	GTT, GTC, GTA, GTG
시작	ATG
정지	TAG, TGA, TAA

[0065] 본원에 사용된 바와 같이, 어구 "코돈 퇴화 변이체"는 핵산 서열과 관련하여 사용될 때 참조 서열과 상이하지만, 참조 서열에 의해 암호화된 것과 동일한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 서열을 의미한다.

[0066] 추가로, 부분 서열은 종종 전장 버전만큼 효과적으로 작동한다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 뉴클레오티드 서열이 변경되거나 단축될 수 있는 방식은 변경된 유전자의 적합성 또는 유효성을 테스트하는 방식과 같이, 당업자에게 잘 알려져 있다. 특정 구현예에서, 변경된 유전자의 적합성 및/또는 유효성은 예를 들어, 통상적인 기체 크로마토그래피에 의해 용이하게 테스트될 수 있다. 따라서 유전자의 이러한 변경은 모두 본 개시내용의 일부로서 포함된다.

[0067] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "단리된" 및 그의 문법적 등가물은 자연 환경으로부터 핵산을 제거하는 것을 지칭한다. 그러나, 핵산 및 단백질은 희석제 또는 애쥬번트(adjuvants)로 제형화될 수 있고 여전히 실용적 목적을 위해 단리될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0068] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "정제된" 및 그의 문법적 등가물은 자연으로부터 제거(게놈 DNA 및 mRNA 포함) 또는 합성(cDNA 포함) 및/또는 실험실 조건 하에 증폭되든, 순도가 증가된 분자 또는 조성물을 지칭하며, 여기서 "순도"는 "절대 순도"가 아니라 상대적 용어이다. 예를 들어, 핵산은 전형적으로 세포로 도입하기 위해 사용될 때 허용되는 담체 또는 희석제와 혼합된다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "실질적으로 정제된" 및 그의 문법적 등가물은 본질적으로 없는 핵산 서열, 폴리펩티드, 단백질 또는 다른 화합물을 지칭하며, 즉, 핵산, 폴리펩티드, 단백질 또는 다른 화합물이 자연적으로 연관되는 폴리뉴클레오티드, 단백질, 폴리펩티드 및 다른 분자

의 약 50% 초과가 없거나, 약 70% 초과가 없거나, 약 90% 초과가 없다.

[0069] 본원에 사용된 바와 같은 "T 세포" 또는 "T 림프구"는 세포 매개 면역에서 중심 역할을 하는 림프구 유형이다. 그들은 세포 표면 상의 T-세포 수용체(TCR)의 존재에 의해 B 세포 및 자연 살해 세포(NK 세포)와 같은 다른 림프구와 구별될 수 있다.

[0070] "트랜스포존," "전이가능한 요소" 또는 "TE"는 게놈 내에서 위치를 바꿀 수 있는 벡터 DNA 서열을 지칭하며, 때때로 돌연변이를 생성하거나 역전시키고 세포의 게놈 크기를 변경한다. 전위(Transposition)는 종종 트랜스포존의 복제를 초래한다. 클래스 I 트랜스포존은 2 단계로 복제된다: 먼저, DNA에서 RNA로 전사된 다음, 생성된 RNA는 DNA로 역 전사된다. 그런 다음 이 복사된 DNA는 새로운 위치에서 게놈으로 삽입된다. 역 전사 단계는 트랜스포존 자체에 의해 암호화될 수 있는 역 전사효소에 의해 촉매된다. 레트로트랜스포존의 특성은 HIV와 같은 레트로바이러스와 유사하다. 클래스 II 트랜스포존의 절단 및 붙이기(cut-and-paste) 전위 메커니즘은 RNA 중간체를 수반하지 않는다. 전위는 여러 트랜스포사제 효소에 의해 촉매된다. 일부 트랜스포사제는 DNA 내의 임의의 표적 부위에 비특이적으로 결합하는 반면, 다른 것은 특이적 DNA 서열 표적에 결합한다. 트랜스포사제는 표적 부위에서 엇갈린 절단을 만들어 단일 가닥 5' 또는 3' DNA 행오버(점착 말단)를 생성한다. 이 단계는 DNA 트랜스포존을 절단한 다음, 새로운 표적 부위로 결찰되며; 이 과정은 갭을 채우는 DNA 폴리머라제의 활성 및 당-포스페이트 백본을 닫는 DNA 리가제의 활성을 수반한다. 이것은 표적 부위의 복제를 초래한다. DNA 트랜스포존의 삽입 부위는 표적 DNA에서 엇갈린 절단 및 DNA 폴리머라제에 의한 채움에 의해 생성될 수 있는 짧은 직접 반복부, 이어서 트랜스포사제에 의한 트랜스포존 절제에 중요한 일련의 도립된 반복부에 의해 식별될 수 있다. 절단 및 붙이기 트랜스포존은 공여자 부위가 이미 복제되었지만, 표적 부위가 아직 복제되지 않았을 때 그들의 전위가 세포 주기의 S 단계 동안 발생하는 경우 복제될 수 있다. 전위는 클래스 I 및 클래스 II 트랜스포존 둘 다에서 "자율적" 또는 "비-자율적"으로 분류될 수 있다. 자율적 트랜스포존은 스스로 움직일 수 있는 반면 비-자율적 트랜스포존은 움직이기 위해 또 다른 트랜스포존의 존재를 필요로 한다. 이것은 종종 비-자율적 트랜스포존이 트랜스포사제(클래스 II의 경우) 또는 역 전사효소(클래스 I의 경우)가 없기 때문이다.

[0071] "트랜스포사제"는 트랜스포존의 말단에 결합하고 절단 및 붙이기 메커니즘 또는 복제 전위 메커니즘에 의해 게놈의 또 다른 부분으로 트랜스포존의 이동을 촉매하는 효소를 지칭한다. 일부 구현예에서, 트랜스포사제의 촉매 활성은 유전자(들)를 벡터에서 게놈으로 이동시키는 데 활용될 수 있다.

[0072] "발현 벡터" 또는 "벡터"는 세포 내에서 폴리뉴클레오티드 복제의 자율적 단위로서 행동하거나. (즉 자체 제어하에 복제할 수 있음) 또 다른 폴리뉴클레오티드 분절에 부착되어, 부착된 분절의 복제 및/또는 발현을 유발하기 위해 숙주 세포 염색체로 삽입하여 복제할 수 있게 하는, 임의의 유전적 요소, 예를 들어, 플라스미드, 미니-서클(mini-circle), 나노플라스미드, 염색체, 바이러스, 트랜스포존이다. 적합한 벡터는 플라스미드, 트랜스포존, 박테리오파지 및 코스미드(cosmid)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 벡터는 원하는 숙주 세포로 벡터의 결찰 또는 삽입에 영향을 미치고 부착된 분절의 발현에 영향을 미치는 데 필요한 폴리뉴클레오티드 서열을 함유할 수 있다. 이러한 서열은 숙주 유기체에 따라 상이하며; 그들은 전사에 영향을 미치는 프로모터 서열, 전사를 증가시키는 인핸서 서열, 리보솜 결합 부위 서열 및 전사 및 번역 종결 서열을 포함한다. 대안적으로, 발현 벡터는 숙주 세포 DNA 서열로 벡터의 결찰 또는 통합 없이 그 안에 암호화된 핵산 서열 생성물을 직접 발현할 수 있다. 일부 구현예에서, 벡터는 "에피솜 발현 벡터" 또는 "에피솜"이며, 이는 숙주 세포에서 복제할 수 있고, 적절한 선택 압력의 존재 하에 숙주 세포 내에서 DNA의 염색체외 분절로서 지속된다(예를 들어, Conese 등, Gene Therapy, 11:1735-1742(2004) 참조). 대표적인 상업적으로 이용가능한 에피솜 발현 벡터는 엡스타인 바 핵항원 1(EBNA1) 및 엡스타인 바 바이러스(EBV) 복제 기점(oriP)을 활용하는 에피솜 플라스미드를 포함하나 이에 제한되지 않는다. Invitrogen(캘리포니아주 칼즈배드)의 벡터 pREP4, pCEP4, pREP7, 및 pcDNA3.1 및 Stratagene(캘리포니아주 라호이아)의 pBK-CMV는 EBNA1 및 oriP 대신에 T-항원 및 SV40 복제 기점을 사용하는 에피솜 베터의 비제한적인 예를 나타낸다. 벡터는 또한 선택가능한 마커 유전자를 포함할 수 있다. 나노 플라스미드가 활용되는 특정 구현예에서, 안티센스 RNA 선택 마커(예를 들어 수크로스 내성)를 활용하는 R6K와 같은 균주가 사용될 수 있다.

[0073] 용어 "선택가능한 마커 유전자"는 핵산 서열을 발현하는 세포가 상응하는 선택제의 존재 하에 특이적으로 선택되도록 하는 핵산 서열을 지칭한다. 적합한 선택가능한 마커 유전자는 당업계에 알려져 있으며 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO 1992/08796 및 WO 1994/28143; Wigler 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 3567(1980); O'Hare 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 1527(1981); Mulligan & Berg, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 2072(1981); Colberre-Garapin 등, J. Mol. Biol., 150:1(1981); Santerre 등, Gene, 30: 147(1984); Kent 등, Science, 237: 901-903(1987); Wigler 등, Cell, 11: 223(1977); Szybalska & Szybalski, Proc.

Natl. Acad. Sci. USA, 48: 2026(1962); Lowy 등, Cell, 22: 817(1980); 및 미국 특허 번호 5,122,464 및 5,770,359에 기재되어 있다.

[0074] 용어 "코딩 서열"은 단백질 또는 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드의 분절을 지칭한다. 영역 또는 서열은 시작 코돈에 의해 5' 단부에 더 가깝게 결합되고 정지 코돈으로 3' 단부에 더 가깝게 결합된다. 코딩 서열은 또한 오픈 리딩 프레임(open reading frame)으로 언급될 수 있다.

[0075] 용어 "작동가능하게 연결된"은 분절이 의도된 방식으로 기능하게 하는 방식으로 DNA 분절을 또 다른 DNA 분절에 물리적 및/또는 기능적 연결하는 것을 지칭하는 것을 지칭한다. 유전자 산물을 암호화하는 DNA 서열은 예를 들어, 프로모터, 인핸서 및/또는 사일런서와 같은 조절 서열에 연결될 때 직접적으로 또는 간접적으로 DNA 서열의 전사 조절을 허용하는 방식으로 조절 서열에 작동가능하게 연결된다. 예를 들어, DNA 서열은 DNA 서열을 통해 전사 신장이 진행되도록 하기 위해 프로모터의 전사 개시 부위와 관련하여 프로모터 하류 및 전사 개시 부위와 관련하여 올바른 리딩 프레임에서 결찰될 때 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 인핸서(enhancer) 또는 사일런서는 DNA 서열에 결찰될 때 DNA 서열의 전사를 각각 증가시키거나 감소시키는 방식으로 유전자 산물을 코딩하는 DNA 서열에 작동가능하게 연결된다. 인핸서 및 사일런서는 DNA 서열의 코딩 영역의 상류 또는 하류에 위치하거나 그 안에 내포될 수 있다. 신호 서열에 대한 DNA는 신호 서열이 폴리펩티드의 분비에 참여하는 전구단백질(pre-protein)로서 발현되는 경우 폴리펩티드를 코딩하는 DNA에 작동가능하게 연결된다. 조절 서열에 DNA 서열의 연결은 전형적으로 적합한 제한 부위에서 결찰에 의해 또는 당업자에게 알려진 제한 엔도뉴클레아제를 사용하여 서열에 삽입된 어댑터 또는 링커를 통해 달성된다.

[0076] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "유도하다," "유도" 및 그들의 문법적 등가물은 전사의 일부 기본 수준에 비해, 전사 조절인자에 의해 유발된 핵산 서열 전사, 프로모터 활성 및/또는 발현의 증가를 지칭한다.

[0077] 용어 "전사 조절인자"는 특정 환경적 조건 하에 프로모터-구동된 DNA 서열의 전사를 방지 또는 억제하거나(예를 들어, 억제자 또는 핵 억제 단백질), 특정 환경적 조건 하에 프로모터-구동된 DNA 서열의 전사를 허용 또는 자극하도록(예를 들어, 유도인자 또는 인핸서) 작용하는 생화학적 요소를 지칭한다.

[0078] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "인핸서"는 예를 들어, 작동가능하게 연결된 핵산 서열의 전사를 증가시키는 DNA 서열을 지칭한다. 인핸서는 핵산 서열의 코딩 영역으로부터 수 킬로베이스 떨어져 위치할 수 있고 조절 인자의 결합, DNA 메틸화 패턴, 또는 DNA 구조의 변화를 매개할 수 있다. 다양한 상이한 종으로부터의 많은 수의 인핸서가 당업계에 잘 알려져 있으며 클로닝된 폴리뉴클레오티드(예를 들어, ATCC와 같은 기탁소 뿐만 아니라 다른 상업적 또는 개인적 공급처로부터 유래)로서 또는 그 안에서 이용가능하다. 프로모터(예컨대 통상적으로 사용되는 CMV 프로모터)를 포함하는 다수의 폴리뉴클레오티드는 또한 인핸서 서열을 포함한다. 인핸서는 코딩 서열의 상류 또는 하류 또는 코딩 서열 내에 위치할 수 있다. 용어 "Ig 인핸서"는 면역글로불린(Ig) 유전자좌 내에 맵핑된 인핸서 영역으로부터 유래된 인핸선 요소를 지칭한다(이러한 인핸서는 예를 들어, 중쇄(뮤) 5' 인핸서, 경쇄(카파) 5' 인핸서, 카파 및 뮤 인트론 인핸서, 및 3' 인핸서를 포함한다(일반적으로 Paul W. E.(ed), Fundamental Immunology, 3rd Edition, Raven Press, New York(1993), 353-363 페이지; 및 미국 특허 번호 5,885,827 참조).

[0079] 용어 "프로모터"는 코딩 서열의 전사를 개시하는 폴리뉴클레오티드의 영역을 지칭한다. 프로모터는 유전자의 전사 시작 부위 근처, 동일한 가닥 및 DNA의 상류(센스 가닥의 5' 영역 방향)에 위치한다. 일부 프로모터는 세포의 모든 환경에서 활성이므로 구성적이지만, 다른 것들, 예를 들어 유도성 프로모터는 특이적 자극에 반응하여 활성이 되도록 조절된다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "프로모터 활성" 및 그의 문법적 등가물은 활성이 측정되는 프로모터에 작동가능하게 연결된 뉴클레오티드 서열의 발현 정도를 지칭한다. 프로모터 활성은 예를 들어 노던 블롯(Northern blot) 분석에 의해 생성된 RNA 전사체의 양을 결정함으로써 직접적으로 또는 프로모터에 연결된 리포터 핵산 서열과 같은 연결된 핵산 서열에 의해 코딩되는 생성물의 양을 결정함으로써 간접적으로 측정될 수 있다.

[0080] "유도성 프로모터"는 전사 조절인자, 예를 들어, 생물적 또는 비생물적 인자의 존재 또는 부재에 의해 활성으로 유도되는 프로모터를 지칭한다. 유도성 프로모터는 이들에 작동가능하게 연결된 유전자의 발현이 유기체의 특정 발달 단계에서 또는 특정 조직에서 켜지거나 꺼질 수 있기 때문에 유용하다. 유도성 프로모터의 비제한적인 예는 알코올-조절 프로모터, 테트라사이클린-조절 프로모터, 스테로이드-조절 프로모터, 금속-조절 프로모터, 발병기전-조절 프로모터, 온도-조절 프로모터 및 빛-조절 프로모터를 포함한다. 유도성 프로모터는 유전자 스위치 또는 유전적 스위치의 일부일 수 있다.

[0081] 본원에 사용된 바와 같은 "T 세포" 또는 "T 림프구"는 세포 매개 면역에서 중심 역할을 하는 림프구 유형이다. 그들은 세포 표면 상에서 T-세포 수용체(TCR)의 존재에 의해, B 세포 및 자연 살해 세포(NK 세포)와 같은 다른 림프구와 구별될 수 있다.

[0082] 본원에 사용된 바와 같이, 어구 "기능적 단편"은 폴리펩티드와 관련하여 사용될 때 참조 폴리펩티드의 주된 기능을 보유하는 이러한 폴리펩티드의 단편을 지칭한다. 예를 들어, 막관통 도메인으로서 작용하는 폴리펩티드의 기능적 단편은 막관통 도메인으로서도 작용하는 해당 폴리펩티드의 단편이다. 특정 구현예에서, 폴리펩티드의 기능적 단편은 참조 폴리펩티드보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 핵산과 관련하여 사용될 때, 어구 "기능적 단편"은 참조 핵산에 의해 암호화된 폴리펩티드와 동일한 주된 기능을 갖는 폴리펩티드를 암호화하는 참조 핵산의 단편을 지칭한다.

[0083] 본원에 사용된 바와 같이, 어구 "기능적 변이체"는 폴리펩티드와 관련하여 사용될 때 참조 폴리펩티드와 상이하지만 참조 폴리펩티드의 주된 기능을 보유하는 폴리펩티드를 지칭한다. 예를 들어, 막관통 도메인으로서 작용하는 폴리펩티드의 기능적 변이체는 막관통 도메인으로서도 작용하는 해당 폴리펩티드의 단편이다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 참조 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나 참조 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다. 핵산과 관련하여 사용될 때, 어구 "기능적 변이체"는 참조 핵산과 상이하지만 참조 핵산에 의해 암호화된 폴리펩티드와 동일한 주된 기능을 갖는 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 지칭한다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 참조 핵산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 참조 핵산 서열의 보체와 혼성화하거나, 핵산 서열의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0084] 면역글로불린(Ig)으로도 알려진 본원에 사용된 바와 같은 용어 "항체"는 모노클로날 또는 폴리클로날 항체를 지칭할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "모노클로날 항체"는 B-세포의 단일 클론에 의해 생산되고 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 지칭한다. 대조적으로, "폴리클로날 항체"는 상이한 B-세포에 의해 생산되고 동일한 항원의 상이한 에피토프에 결합하는 항체 집단을 지칭한다. 항체는 임의의 동물 기원일 수 있다. 항체는 IgG(IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4 포함), IgA(IgA1 및 IgA2 포함), IgD, IgE, 또는 IgM, 및 IgY일 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 단일 쇄 전체 항체일 수 있다. 항체는 전형적으로 4 개의 폴리펩티드, 즉 중쇄(H) 폴리펩티드의 2 개의 동일한 사본 및 경쇄(L) 폴리펩티드의 2 개의 동일한 사본으로 이루어진다. 각각의 중쇄는 1 개의 N-말단 가변(V_H) 영역 및 3 개의 C-말단 불변(CH1, CH2 및 CH3) 영역을 함유하고, 각각의 경쇄는 1 개의 N-말단 가변(V_L) 영역 및 1 개의 C-말단 불변(C_L) 영역을 함유한다. 경쇄 및 중쇄의 각 쌍의 가변 영역은 항체의 항원-결합 부위를 형성한다. V_H 및 V_L 영역은 유사한 일반 구조를 가지며, 각각의 영역은 4 개의 프레임워크 영역을 포함하고, 그들의 서열은 상대적으로 보존된다. 프레임워크 영역은 3 개의 상보성 결정 영역(CDR)에 의해 연결된다. CDR1, CDR2, 및 CDR3으로 알려진 3 개의 CDR은 항원 결합을 담당하는 항체의 "초가변 영역"을 형성한다. 이러한 특정 영역은 Kabat 등, J. Biol. Chem. 252, 6609-6616(1977) 및 Kabat 등, Sequences of protein of immunological interest.(1991), Chothia 등, J. Mol. Biol. 196:901-917(1987), 및 MacCallum 등, J. Mol. Biol. 262:732-745(1996)에 의해 기재되었으며, 여기서 정의는 서로 비교할 때 아미노산 잔기의 중첩 또는 하위 집합을 포함한다. 바람직하게는, 용어 "CDR"은 서열 비교에 기반하여 Kabat에 의해 정의된 바와 같은 CDR이다. CDRH1, CDRH2 및 CDRH3은 중쇄 CDR을 나타내고, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 경쇄 CDR을 나타낸다.

[0085] 용어 "항체의 단편," "항체 단편," "항체의 단편," "항원-결합 부분" 및 그들의 문법적 등가물은 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 유지하는 항체의 하나 이상의 단편 또는 부분을 의미하기 위해 본원에서 상호교환가능하게 사용된다(일반적으로, Holliger 등, Nat. Biotech., 23(9):1126-1129(2005) 참조). 항체 단편은 바람직하게는 예를 들어, 하나 이상의 CDR, 가변 영역(또는 이의 부분), 불변 영역(또는 이의 부분), 또는 이의 조합을 포함한다. 항체 단편의 비제한적인 예는 (1) V_L, V_H, C_L, 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; (2) 줄기 영역에서 이황화 가교에 의해 연결된 2 개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')2 단편; (3) 항체의 단일 아암의 V_L 및 V_H 도메인으로 이루어진 Fv 단편; (4) 2 개의 도메인이 단일 폴리펩티드 쇄로서 합성되게 할 수 있는 링커에 의해 연결된 Fv 단편의 2 개의 도메인(즉, V_L 및 V_H)으로 이루어진 1가 분자인 단일 쇄 Fv(scFv)(예를 들어, Bird 등, Science, 242: 423-426(1988); Huston 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 5879-5883(1988); 및 Osbourn 등, Nat. Biotechnol., 16: 778(1998) 참조) 및 (5) 폴리펩티드 쇄의 이량체인 디아바디(diabody)를 포함하며, 여기서 각각의 폴리펩티드 쇄는 너무 짧아서 동일한 폴리펩티드 쇄 상의 V_H와 V_L 사이의 쌍형성을 허용하지 않아, 상이한 V_H-V_L 폴리펩티드 쇄 상의 상보적 도메인 사이의 쌍형성을 구동하여 2

개의 기능적 항원-결합 부위를 갖는 이량체성 분자를 생성하는, 펩티드 링커에 의해 V_L에 연결된 V_H를 포함한다. 항체 단편은 당업계에 알려져 있고 예를 들어, 미국 특허 8,603,950에 보다 상세하게 기재되어 있다.

[0086] 용어 "항원 인식 모이어티," "항원 인식 도메인," "항원 결합 도메인," 및 "항원 결합 영역"은 항원에 특이적으로 결합하는 분자 또는 분자의 일부를 지칭한다. 일 구현예에서, 항원 인식 모이어티는 항체, 항체 유사 분자 또는 이의 단편이다.

[0087] 용어 "증식성 질환"은 세포의 과도한 증식 및/또는 세포 기질의 전환이 암을 포함하는 질환의 발병기전에 유의하게 기여한다는 통일된 개념을 지칭한다. 일부 구현예에서, 증식성 질환은 암이다.

[0088] "환자" 또는 "대상체"는 암과 같은 증식성 장애를 갖거나 발생하는 것으로 진단되거나 의심되는 포유류 대상체를 지칭한다. 일부 구현예에서, 용어 "환자"는 암과 같은 증식성 장애의 발생 가능성이 평균보다 더 높은 포유류 대상체를 지칭한다. 예시적인 환자는 인간, 유인원, 개, 돼지, 소, 고양이, 말, 염소, 양, 설치류 및 본원에 개시된 요법으로부터 이익을 받을 수 있는 다른 포유류일 수 있다. 예시적인 인간 환자는 남성 및/또는 여성일 수 있다. "이를 필요로 하는 환자" 또는 "이를 필요로 하는 대상체"는 예를 들면, 암에 국한되지 않는 질환 또는 장애로 진단되거나 의심되는 환자를 의미한다.

[0089] "투여하는"은 환자 또는 대상체에게 본원에 기재된 하나 이상의 조성물을 제공하는 것으로 본원에서 지칭한다. 예로서 제한 없이, 조성물 투여, 예를 들어, 주사는 정맥내(i.v.) 주사, 피하(s.c.) 주사, 피내(i.d.) 주사, 복강내(i.p.) 주사, 또는 근육내(i.m.) 주사에 의해 수행될 수 있다. 하나 이상의 이러한 경로가 이용될 수 있다. 비경구 투여는 예를 들어, 볼루스 주사 또는 시간 경과에 따른 점진적 관류에 의한 것일 수 있다. 대안적으로, 또는 동시에, 투여는 경구 경로에 의한 것일 수 있다. 추가로, 투여는 또한 세포의 볼루스 또는 펠릿의 외과적 침착, 또는 의료 장치의 배치에 의한 것일 수 있다.

[0090] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료," "치료하는," 및 그들의 문법적 등가물은 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 수득하는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 효과는 치료적이며, 즉, 효과는 질환 및/또는 질환에 기인할 수 있는 불리한 증상을 부분적으로 또는 완전히 치유한다. 일부 구현예에서, 용어 "치료하는"은 질환 또는 병태를 "예방하는" 것을 포함할 수 있다.

[0091] 본원에 사용된 바와 같이, "치료 간격"은 치료 주기, 예를 들어, 정기적인 일정에 따라 예를 들어 반복될 수 있는 치료제의 투여 과정을 지칭한다. 일부 구현예에서, 투여량 레지멘은 치료 간격 사이에 치료제의 투여가 없는 하나 이상의 기간을 가질 수 있다.

[0092] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "조합하여 투여된," "공동투여," "공동투여하는," 및 "공동제공하는"은 2 가지 (또는 그 이상)의 상이한 치료가 장애로 고통받는 대상체의 과정 동안 대상체에게 전달되는 것, 예를 들어, 대상체가 장애 진단을 받은 후 및 장애가 치유되거나 제거되거나 치료가 다른 이유로 중단되기 전에 2 가지 이상의 치료가 전달되는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 하나의 치료의 전달은 제2 전달이 시작될 때 여전히 발생하고 있으므로, 투여 측면에서 중첩이 있다. 이것은 때때로 "동시" 또는 "동시 전달"로서 본원에서 언급된다. 다른 구현예에서, 하나의 치료의 전달은 다른 치료의 전달이 시작되기 전에 종료된다. 어느 한 경우의 일부 구현예에서, 치료는 조합 투여로 인해 더 효과적이다. 예를 들어, 제2 치료는 더 효과적인 데, 예를 들어, 제2 치료가 적을 경우 동등한 효과가 나타나거나, 제1 치료가 없는 상태로 투여된 경우에 나타난 것보다 더 큰 정도로 제2 치료가 증상을 감소시키거나, 유사한 상황이 제1 치료를 사용하여 나타난다. 일부 구현예에서, 전달은 증상, 또는 장애와 관련된 다른 매개변수의 감소가 다른 치료 없이 전달된 하나의 치료로 관찰되는 것보다 더 크도록 한다. 2 가지 치료의 효과는 부분적으로 첨가되거나, 완전히 첨가되거나, 첨가보다 더 클 수 있다. 전달은 전달된 제1 치료의 효과가 제2 치료가 전달될 때 여전히 검출가능하도록 할 수 있다.

[0093] 일부 구현예에서, 제1 치료 및 제2 치료는 동시에(예를 들어, 같은 시간에), 동일하거나 별개의 조성물로, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적 투여는 추가의, 예를 들어, 2차 치료의 투여 전(예를 들어, 직전, 5, 10, 15, 30, 45, 60 분 미만; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 72, 96 시간 이상; 4, 5, 6, 7, 8, 9 일 이상; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 주 이상 전)에 하나의 치료의 투여를 지칭한다. 또한 1차 및 2차 치료의 투여 순서는 역전될 수 있다.

[0094] 용어 "치료적 유효량," 치료량," "면역학적 유효량," "항-종양 유효량," "종양-억제 유효량," 및 그들의 문법적 등가물은 원하는 치료 결과를 달성하기 위해 필요한 기간 동안 투여량에서 효과적인 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중과 같은 인자, 및 하나 이상의 대상체에서 원하는 반응을 도출하는 본원에 기재된 조성물의 능력에 따라 달라질 수 있다. 투여되는 본 개시내용의 조성물의 정확한 양은 연령,

체중, 종양 크기, 감염 또는 전이 정도, 및 환자(대상체)의 상태에서 개인차를 고려하여 의사에 의해 결정될 수 있다.

[0095] 대안적으로, 환자 또는 대상체에게 본원에 기재된 하나 이상의 조성물의 투여에 대한 약리학적 및/또는 생리학적 효과는 "예방적"일 수 있으며, 즉, 효과는 질환 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방한다. "예방적 유효량"은 원하는 예방적 결과(예를 들어, 질환 발병 방지)를 달성하기 위해 필요한 기간 동안 투여량에서 효과적인 양을 지칭한다.

[0096] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "면역 체크포인트 단백질"은 억제 신호를 전달하거나 면역억제 기능을 갖는 분자를 지칭한다. 이러한 면역 체크포인트 단백질의 예는 CTLA-4, PD-1, PD-L1(프로그램화 세포 사멸 리간드 1), PD-L2(프로그램화 세포 사멸 리간드 2), LAG-3(림프구 활성화 유전자 3), TIM3(T 세포 면역글로불린 및 뮤신-3), BTLA(B 및 T 림프구 감쇠인자), B7H3, B7H4, CD160, CD39, CD70, CD73, A2aR(아데노신 A2a 수용체), KIR(살해 억제 수용체), VISTA(T 세포 활성화의 V-도메인 Ig-함유 억제인자), IDO1(인돌레아민 2,3-디옥시게나제), 아르기나제 I, TIGIT(T 세포 면역글로불린 및 ITIM 도메인), CD115 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다(Nature Reviews Cancer, 12, p. 252-264, 2012 및 Cancer Cell, 27, p. 450-461, 2015 참조).

[0097] 본원에 사용된 바와 같이, 생물학적 모이어티의 식별에 사용되는 용어는 용어 내에 대시 " - "를 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다. 대시의 존재 또는 부재는 생물학적 모이어티의 의도된 의미 또는 식별을 변경하지 않는다. 이러한 생물학적 모이어티에 대한 단지 예로서, 제한 없이, 다음 쌍을 이룬 용어(대시 포함/미포함) 각각은 동일한 생물학적 실체(entity)를 나타내고 식별한다: CCR-4/CCR4, CD-3/CD3, CD-4/CD4, CD-33/CD33, EGFR-2/EGFR2, FLT-1/FLT1, HER-1/HER1, HER-1t/HER1t, IL-12/IL12, IL-15/IL15, IL-15Rα/IL15Rα MUC-1/MUC1, MUC-16/MUC16, ROR-1/ROR1, ROR-1R/ROR1R, TGF-베타/TGF베타, VEGF-1/VEGF1, VEGF-R2/VEGFR2."

[0098] **II. 조합**

[0099] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 miRNA(들) 또는 miRNA(들)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 각각 키메라 수용체와 조합하여 사용될 수 있거나 키메라 수용체를 암호화하는 핵산 서열을 추가로 포함할 수 있다. 일부 경우에, 키메라 수용체는 키메라 항원 수용체(CAR)이다. 일부 경우에, CAR은 패턴-인식 수용체를 포함한다. 다른 경우에, 키메라 수용체는 조작된 T-세포 수용체(TCR)를 포함한다. miRNA(들)는 특이적 CAR, 사이토카인, 및 세포 태그와 조합하여 사용될 수 있으며, 예를 들어 IL15 및 IL-15Rα(mbIL15) 및 절두된 HER1(HER1t)을 포함하는 융합 단백질을 갖는 MUC16-특이적 CAR, mbIL15 및 HER1t를 갖는 MUC1-특이적 CAR, 또는 mbIL15 및 HER1t를 갖는 CD33-특이적 CAR로 사용될 수 있다.

[0100] 특정 구현예에서, 유전적 작제물은 5' 비번역 영역(5'UTR) 및/또는 3' 비번역 영역(3'UTR)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, miRNA(들)를 암호화하는 서열은 5'UTR 및/또는 3'UTR에 위치할 수 있다. 일부 구현예에서, 5'UTR 및/또는 3'UTR은 인트론을 함유하지 않는다.

[0101] 특정 구현예에서, 체크포인트 억제제 miRNA를 갖는 합성 인트론을 암호화하는 핵산 서열은 키메라 수용체를 암호화하는 것과 동일한 유전적 작제물(예를 들어, 키메라 수용체를 암호화하는 mRNA의 5'UTR에 상응하는 작제물의 일부)로 삽입된다. 폴리뉴클레오티드 서열의 순서에 대한 예시적인 묘사는 도 1a에서 찾을 수 있다. 일 구현예에서, 5'UTR은 하나 이상의 성숙 miRNA를 함유한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 성숙 miRNA(들)는 동일한 면역 체크포인트 단백질 표적, 예를 들어 PD-1에 대해 지시될 수 있다. 다른 특정 구현예에서, 성숙 miRNA는 하나 초과의 면역 체크포인트 단백질 표적, 예를 들어 PD-1 및 TIGIT, PD1 및 CTLA4, 또는 TIGIT 및 CTLA4에 대해 지시될 수 있다.

[0102] **III. miRNA(들)**

[0103] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "miR," "mir" 및 "miRNA"는 그로부터 전사되는 메신저 RNA의 번역을 조절(유전자의 발현 증가 또는 감소)하고/하거나 이러한 메신저 RNA를 탈안정화시킴으로써 유전자("표적 유전자")의 발현에 영향을 줄 수 있는 작은 비-코딩 RNA 분자의 부류인 microRNA를 지칭하는 데 사용된다.

[0104] miRNA는 비-자연 발생일 수 있다. 본원에서 miRNA(들)를 기재하는 데 사용된 바와 같은 용어 "비-자연 발생," "합성," 및 "인공"은 상호교환가능하게 사용되고 자연에서 발생하지 않는 서열을 갖는 miRNA를 지칭한다. 일부 구현예에서, 비-자연 발생 miRNA는 자연 발생 miRNA를 효과적으로 모방한다. 비-자연 발생 miRNA는 자연 발생 성숙 miRNA 서열이 특이적 전사체를 표적하도록 설계된 합성 서열로 대체될 때 상응하는 자연 발생 miRNA의 원하는 헤어핀 또는 루프가 유지되도록 설계될 수 있다. 예를 들어, 비-자연 발생 miRNA는 자연 발생 miRNA와 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%, 적어도 약 99%, 또는 더 큰 서열 동일성을 가질 수 있고/있거나 엄격한 혼성화 조건 하에 자연 발생 miRNA와 혼성화할 수 있다. 용어 "miRNA"는 달리 나타내지 않는 한, 일반적으로 특정 microRNA의 성숙, 프리- 및 전구 형태 및 이의 기능적 단편 및 변이체를 지칭한다.

[0105] 용어 "프리-miRNA"는 적어도 하나의 RNA 헤어핀을 함유하는 1차 miRNA 전사체를 지칭한다. 프리-miRNA의 예시적인 묘사는 도 1b에 예시되어 있다. RNA 헤어핀(들)은 세포 핵에서 프리-miRNA로부터 절단되어 하나 이상의 전구체 miRNA("전구-miRNA)를 형성한다. 이 전구-miRNA는 줄기 루프 구조가 절단되는 세포질로 유출되어 헤어핀 루프의 이전 5' 아암으로부터 miRNA-5p 가닥 및 헤어핀 루프의 이전 3' 아암으로부터 miRNA-3p 가닥을 포함하는 이중 가닥 miRNA를 생산한다. 그런 다음 아르고노트(Argonaute) 단백질이 이중 가닥 miRNA에 결합하고 가닥 중 하나(miRNA-5p 서열 또는 miRNA-3p 서열)가 방출된다. 나머지 결합된 가닥은 "가이드 가닥"이 되는 반면 방출된 가닥은 "패신저 가닥"으로 알려져 있고 바람직하게는 분해된다. 그런 다음 가이드 가닥은 표적 유전자로부터 유래된 메신저 RNA와 상호작용을 시작하여, 번역에 영향을 미친다.

[0106] miRNA-5p 및 miRNA-3p 가닥 서열은 둘 다 "성숙 miRNA" 서열로서 본원에서 지칭될 것이다. 프리-miRNA의 나머지 부분(miRNA-5p 서열에 대한 이의 5' 부분, miRNA-3p 서열에 대한 이의 3' 부분, 및 miRNA-5p와 miRNA-3p 서열 사이의 줄기 루프 서열)은 일괄하여 miRNA 백본 서열로서 지칭될 것이다. 용어 "5' 백본 서열"은 프리-miRNA에서, miRNA-5p 서열의 5'인 백본 서열을 지칭하기 위해 본원에서 사용될 것이다. 용어 "3' 백본 서열"은 프리-miRNA에서, miRNA-3p 서열의 3'인 백본 서열을 지칭하기 위해 본원에서 사용될 것이다. 용어 "줄기 루프 서열"은 프리-miRNA에서, miRNA-5p와 miRNA-3p 서열 사이에 있는 백본 서열을 지칭한다.

[0107] 본 발명의 프리-miRNA는 천연 성숙 miRNA 서열을 제거하고 이들을 비-천연 성숙 miRNA 서열로 대체함으로써 자연 발생 프리-miRNA로부터 생산될 수 있으며 여기서 서열 중 하나는 관심 유전자를 표적하는 가이드 miRNA로서 역할을 할 수 있다. 비-자연 발생 프리-miRNA의 설계에서, 백본 miRNA 핵산 서열은 마우스, 래트, 또는 인간 miRNA 서열로부터 유래될 수 있다. 비제한적인 예로서, 백본 miRNA 서열은 miR150, miR206, miR204, miR17, miR16, miR30a, miR126, miR122, miR213, miR29b1 또는 miR133a1로부터 유래될 수 있다.

[0108] 본 발명의 실시에 사용될 수 있는 백본 서열의 예는 하기 표 1에 나열된 DNA 서열에 의해 암호화된 것들을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 표 1에서 "X" 및 "Y" 기호는 각각 가이드 miRNA(miRNA-5p 또는 miRNA-3p일 수 있음) 및 패신저 miRNA(miRNA-5p 또는 miRNA-3p일 수 있음)를 암호화하는 핵산 서열을 나타내는 반면, "n" 기호는 이러한 서열에서 뉴클레오티드의 수, 예를 들어 16-30 개, 바람직하게는 18-25 개를 나타낸다. 일부 구현예에서, n은 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 또는 35 개 뉴클레오티드일 수 있다. 특정 구현예에서, 백본 miRNA 서열은 엄격한 혼성화 조건 하에 표 1에 나열된 서열 중 임의의 하나의 보체와 혼성화하는 서열에 의해 암호화된 것들이다.

[0109] **표 1: miRNA 백본 서열을 암호화하는 핵산**

합성 miRNA	5' 백본 서열 –X_n-줄기 루프 서열 –Y_n-3' 백본 서열을 암호화하는 핵산 서열
miR204	서열번호: 1-X_n-서열번호: 2-Y_n-서열번호: 3
miR206	서열번호: 4-Y_n-서열번호: 5-X_n-서열번호: 6
miR17	서열번호: 7-X_n-서열번호: 8-Y_n-서열번호: 9
miR150	서열번호: 10-X_n-서열번호: 11-Y_n-서열번호: 12
miR150	서열번호: 13-Y_n-서열번호: 14-X_n-서열번호: 15
miR16	서열번호: 16-X_n-서열번호: 17-Y_n-서열번호: 18
miR30a	서열번호: 19-X_n(또는 Y_n)-서열번호: 20-Y_n(또는 X_n)-서열번호: 21
miR126	서열번호: 22-Y_n-서열번호: 23-X_n-서열번호: 24
miR122	서열번호: 25-X_n-서열번호: 26-Y_n-서열번호: 27
miR214	서열번호: 28-Y_n-서열번호: 29-X_n-서열번호: 30
miR214	서열번호: 31-X_n-서열번호: 32-Y_n-서열번호: 33
miR29b1	서열번호: 34-Y_n-서열번호: 35-X_n-서열번호: 36
miR29b1	서열번호: 37-X_n-서열번호: 38-Y_n-서열번호: 39
miR133a1	서열번호: 40-Y_n-서열번호: 41-X_n-서열번호: 42
miR26a	서열번호: 43-X_n-서열번호: 44-Y_n-서열번호: 45
miR412	서열번호: 46-X_n-서열번호: 47-Y_n-서열번호: 48
miR-19	서열번호: 49-X_n-서열번호: 50-Y_n-서열번호: 51
miR-21	서열번호: 52-X_n-서열번호: 53-Y_n-서열번호: 54
miR-142	서열번호: 55-X_n-서열번호: 56-Y_n-서열번호: 57
miR-494	서열번호: 58-X_n-서열번호: 59-Y_n-서열번호: 60
miR-1915	서열번호: 61-X_n-서열번호: 62-Y_n-서열번호: 63

[0110]

[0111] miRNA-5p 및 miRNA-3p 서열은 서로 혼성화할 수 있지만, 그들이 반드시 정확하게 상보적인 것은 아니다. 비-자연 발생 miRNA의 설계에서, 보상 돌연변이는 RNA 접힘 및 천연 miRNA의 자유 에너지를 유지하기 위해 miRNA-5p 및/또는 miRNA-3p 서열에 만들어질 수 있다. 특정 구현예에서, miRNA-3p 서열을 암호화하는 서열은 miRNA-5p 서열을 암호화하는 서열에 대한 보체와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나 엄격한 혼성화 조건 하에 miRNA-5p 서열을 암호화하는 서열과 혼성화할 수 있다.

[0112] 특정 구현예에서, 표적 유전자는 체크포인트 억제제 단백질을 암호화한다. 따라서, 본 발명은 부분적으로 면역 체크포인트 단백질의 발현을 억제하는 비-자연 발생 miRNA를 암호화하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다. 이러한 특정 구현예에서, 표적 유전자는 CTLA4, PD-1, PD-L1, TIGIT, TIM3, LAG3, GITR, 또는 PIK3IP1을 암호화한다. 이러한 체크포인트 억제제를 암호화하는 가이드 miRNA 표적화 유전자를 암호화하는 핵산 서열의 비제한적인 예는 표 2에 나열되어 있다. 표 2는 또한 패신저 가닥을 암호화하는 서열을 나열한다. 이전에 논의된 바와 같이, 가이드 및 패신저 가닥이 반드시 상보적인 것은 아니다. 패신저 가닥은 또한 표적 유전자와 연관된 메신저 RNA를 표적하는 역할을 할 수 있는 것으로 고려된다. 또한 엄격한 혼성화 조건 하에 표 2에 나열된 서열의 보체와 혼성화하는 서열이 또한 사용될 수 있는 서열임이 고려된다. 사용되는 성숙 miRNA 서열은 특이적 프리-miRNA 백본과 조합될 수 있다. 표 2는 또한 그 안에 나열된 가이드 및 패신저 miRNA와 조합될 수 있는 백본을 나열한다.

[0113] 표 2: 성숙 miRNA 서열을 암호화하는 핵산 서열

miRNA 표적	백본	가이드 miRNA를 암호화하는 DNA	패신저 miRNA를 암호화하는 DNA
CTLA4	miR-204	(서열번호: 64)	(서열번호: 65)
CTLA4	miR-26a	(서열번호: 66)	(서열번호: 67)
CTLA4	miR-30a	(서열번호: 68)	(서열번호: 69)
CTLA4	miR-206	(서열번호: 70)	(서열번호: 71)
PD1	miR-204	(서열번호: 72)	(서열번호: 73)
PD1	miR-204	(서열번호: 704)	
PD1	miR-204	(서열번호: 705)	
PD1	miR-204		(서열번호: 706)
PD1	miR-204		(서열번호: 707)
PD1	miR-204		(서열번호: 708)
PD1	miR-206	(서열번호: 74)	(서열번호: 75)
PD1	miR-206	(서열번호: 709)	
PD1	miR-206	(서열번호: 710)	
PD1	miR-206		(서열번호: 711)
PD1	miR-206		(서열번호: 712)
PD1	miR-206		(서열번호: 713)
PD1	miR-30a	(서열번호: 76)	(서열번호: 77)
PD1	miR-412	(서열번호: 78)	(서열번호: 79)
PD1	miR122	(서열번호: 80)	(서열번호: 81)
PD1	miR-17	(서열번호: 82)	(서열번호: 83)
PD1	miR-150	(서열번호: 74)	(서열번호: 85)
PD1	miR-486	(서열번호: 76)	(서열번호: 87)
TIGIT	miR-17	(서열번호: 88)	(서열번호: 89)
TIGIT	miR-150	(서열번호: 90)	(서열번호: 91)
TIGIT	miR-204	(서열번호: 92)	(서열번호: 93)

[0114]

[0115]

TIGIT	miR29b1	(서열번호: 94)	(서열번호: 95)
TIGIT	miR214	(서열번호: 96)	(서열번호: 97)
TIGIT	miR-206	(서열번호: 98)	(서열번호: 99)
TIGIT	miR-204	(서열번호: 100)	(서열번호: 101)
TIGIT	miR-22	(서열번호: 102)	(서열번호: 103)
TIGIT	miR-16	(서열번호: 104)	(서열번호: 105)
TIGIT	miR-21	(서열번호: 106)	(서열번호: 107)
TIGIT	miR-494	(서열번호: 108)	(서열번호: 109)
TIGIT	miR-142	(서열번호: 110)	(서열번호: 111)
TIGIT	miR-19	(서열번호: 112)	(서열번호: 113)
TIGIT	miR-1915	(서열번호: 114)	(서열번호: 115)
TIGIT	miR-206	(서열번호: 116)	(서열번호: 117)
TIGIT	miR-204	(서열번호: 118)	(서열번호: 119)
TIGIT	miR-22	(서열번호: 120)	(서열번호: 121)
TIGIT	miR-142	(서열번호: 122)	(서열번호: 123)
TIGIT	miR-16	(서열번호: 124)	(서열번호: 125)
TIGIT	miR-206	(서열번호: 126)	(서열번호: 127)
TIGIT	miR-204	(서열번호: 128)	(서열번호: 129)
TIGIT	miR-21	(서열번호: 130)	(서열번호: 131)
TIGIT	miR-494	(서열번호: 132)	(서열번호: 133)
TIGIT	miR-19	(서열번호: 134)	(서열번호: 135)
TIGIT	miR-1915	(서열번호: 136)	(서열번호: 137)
TIGIT	miR-204	(서열번호: 138)	(서열번호: 139)
TIGIT	miR-206	(서열번호: 140)	(서열번호: 141)
TIGIT	miR-21	(서열번호: 142)	(서열번호: 143)
TIGIT	miR-22	(서열번호: 144)	(서열번호: 145)
TIM3	miR204	(서열번호: 146)	(서열번호: 147)

[0116]

TIM3	miR206	(서열번호: 148)	(서열번호: 149)
TIM3	miR17	(서열번호: 150)	(서열번호: 151)
TIM3	miR126	(서열번호: 152)	(서열번호: 153)
TIM3	miR122	(서열번호: 154)	(서열번호: 155)
TIM3	miR214	(서열번호: 156)	(서열번호: 157)
LAG3	miR-30a	(서열번호: 158)	(서열번호: 159)
LAG3	miR122	(서열번호: 160)	(서열번호: 161)
GITR	miR206	(서열번호: 162)	(서열번호: 163)
GITR	miR29b1	(서열번호: 164)	(서열번호: 165)
PIK3IP1	miR206	(서열번호: 166)	(서열번호: 167)
PIK3IP1	miR126	(서열번호: 168)	(서열번호: 169)
PIK3IP1	miR30a	(서열번호: 170)	(서열번호: 171)

[0117] 특정 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 64-83, 85, 87-171, 및 704-713 중 임의의 하나와 적어도 80% 서열 동일성을 갖거나 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 64-83, 85, 87-171, 및 704-713 중 임의의 하나의 보체에 혼성화할 수 있는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다. 이러한 특정 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 704, 705, 709, 및 710 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116,

118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 704, 705, 709, 및 710 중 임의의 하나의 보체에 혼성화할 수 있는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.

[0118] 특정 구현예에서, miRNA를 PD-1을 표적한다. 이러한 특정 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 72-83, 85, 87, 및 704-713 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 72-83, 85, 87, 및 704-713 중 임의의 하나의 보체에 혼성화할 수 있는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 72, 74, 76, 78, 80, 82, 704, 705, 709, 및 710 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 72, 74, 76, 78, 80, 82, 704, 705, 709, 및 710 중 임의의 하나의 보체에 혼성화할 수 있는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.

[0119] 특정 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 72-75 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 72-75 중 임의의 하나의 보체에 혼성화할 수 있는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다. 이러한 특정 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 72 또는 74와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 72 또는 74의 보체에 혼성화할 수 있는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.

[0120] 특정 구현예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다:

[0121] a) 5' miRNA 백본 서열을 암호화하는 서열;

[0122] b) 가이드 miRNA 서열을 암호화하는 서열;

[0123] c) 줄기 루프 서열을 암호화하는 서열;

[0124] d) 패신저 miRNA 서열을 암호화하는 서열; 및

[0125] e) 3' 백본 서열을 암호화하는 서열.

[0126] 특정 구현예에서, 가이드 miRNA 서열을 암호화하는 서열은 서열번호: 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 704, 705, 709, 및 710 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나; 엄격한 혼성화 조건 하에 이러한 서열 중 임의의 하나의 보체에 혼성화할 수 있다.

[0127] 특정 구현예에서, 패신저 miRNA 서열을 암호화하는 서열은 서열번호: 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 706-708, 및 711-713 중 임의의 하나에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나; 엄격한 혼성화 조건 하에 이러한 서열 중 임의의 하나의 보체에 혼성화할 수 있다.

[0128] 특정 구현예에서, 프리-miRNA를 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 다음을 암호화한다:

[0129] a) 서열번호: 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 704, 705, 709, 및 710 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 이러한 서열 중 임의의 하나의 보체에 혼성화할 수 있는 가이드 miRNA 서열; 및

[0130] b) 각각 서열번호: 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 706-708, 및 711-713 중 임의의 하나에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 이러한 서열 중 임의의 하나의 보체에 혼성화할 수 있는 패신저 서열.

[0131] 임의의 전술한 구현예에서, 5' miRNA 백본 서열, 줄기 루프 서열, 및 3' miRNA 백본 서열을 암호화하는 서열은 각각 다음을 포함할 수 있다:

[0132] 각각 서열번호: 1, 서열번호: 2, 및 서열번호: 3;

[0133] 각각 서열번호: 4, 서열번호: 5, 및 서열번호: 6;

[0134] 각각 서열번호: 7, 서열번호: 8, 및 서열번호: 9;

[0135] 각각 서열번호: 10, 서열번호: 11, 및 서열번호: 12;

[0136] 각각 서열번호: 13, 서열번호: 14, 및 서열번호: 15;

[0137] 각각 서열번호: 16, 서열번호: 17, 및 서열번호: 18;

[0138] 각각 서열번호: 19, 서열번호: 20, 및 서열번호: 21;

[0139] 각각 서열번호: 22, 서열번호: 23, 및 서열번호: 24;

[0140] 각각 서열번호: 25, 서열번호: 26, 및 서열번호: 27;

[0141] 각각 서열번호: 28, 서열번호: 29, 및 서열번호: 30;

[0142] 각각 서열번호: 31, 서열번호: 32, 및 서열번호: 33;

[0143] 각각 서열번호: 34, 서열번호: 35, 및 서열번호: 36;

[0144] 각각 서열번호: 37, 서열번호: 38, 및 서열번호: 39;

[0145] 각각 서열번호: 40, 서열번호: 41, 및 서열번호: 42;

[0146] 각각 서열번호: 43, 서열번호: 44, 및 서열번호: 45;

[0147] 각각 서열번호: 46, 서열번호: 47, 및 서열번호: 48;

[0148] 각각 서열번호: 49, 서열번호: 50, 및 서열번호: 51;

[0149] 각각 서열번호: 52, 서열번호: 53, 및 서열번호: 54;

[0150] 각각 서열번호: 55, 서열번호: 56, 및 서열번호: 57;

[0151] 각각 서열번호: 58, 서열번호: 59, 및 서열번호: 60; 또는

[0152] 각각 서열번호: 61, 서열번호: 62, 및 서열번호: 63;

[0153] 또는 이러한 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 이러한 서열의 보체에 혼성화할 수 있는 서열.

[0154] 특이적 체크포인트 억제제를 표적하는 예시적인 비-자연 발생 프리-miRNA 서열을 암호화하는 핵산은 표 3에 기재되어 있다. 특정 구현예에서, 비-자연 발생 프리-miRNA 서열은 엄격한 혼성화 조건 하에 표 3에 나열된 서열 중 임의의 하나의 보체와 혼성화할 수 있는 서열일 수 있다.

[0155] 표 3: 비-자연 발생 프리-miRNA 서열을 암호화하는 핵산 서열

miRNA 표적	암호화된 프리-miRNA(들)	DNA 서열
CTLA4	miR204	(서열번호: 178)
PD1	miR204	(서열번호: 179)
PD1	miR206	(서열번호: 180)
TIGIT	miR17	(서열번호: 181)
TIGIT	miR150	(서열번호: 182)
TIGIT	miR204	(서열번호: 183)
TIGIT	miR-206	(서열번호: 184)
TIGIT	miR-204	(서열번호: 185)
TIGIT	miR-22	(서열번호: 186)
TIGIT	miR-16	(서열번호: 187)
TIGIT	miR-16	(서열번호: 188)
TIGIT	miR-21	(서열번호: 189)
TIGIT	miR-494	(서열번호: 190)
TIGIT	miR-142	(서열번호: 191)
TIGIT	miR-19	(서열번호: 192)
TIGIT	miR-1915	(서열번호: 193)
TIGIT	miR-206	(서열번호: 194)
TIGIT	miR-204	(서열번호: 195)
TIGIT	miR-22	(서열번호: 196)
TIGIT	miR-142	(서열번호: 197)
TIGIT	miR-16	(서열번호: 198)
TIGIT	miR-206	(서열번호: 199)
TIGIT	miR-204	(서열번호: 200)
TIGIT	miR-21	(서열번호: 201)

[0156]

[0157]

miRNA 표적	암호화된 프리-miRNA(들)	DNA 서열
TIGIT	miR-494	(서열번호: 202)
TIGIT	miR-19	(서열번호: 203)
TIGIT	miR-1915	(서열번호: 204)
TIGIT	miR-204	(서열번호: 205)
TIGIT	miR-206	(서열번호: 206)
TIGIT	miR-21	(서열번호: 207)
TIGIT	miR-22	(서열번호: 208)
TIM3	miR204	(서열번호: 209)
TIM3	miR150	(서열번호: 210)
TIM3	miR30a	(서열번호: 211)
TIM3	miR206	(서열번호: 212)
TIM3	miR16	(서열번호: 213)
TIM3	miR17	(서열번호: 214)
TIM3	miR126	(서열번호: 215)
TIM3	miR122	(서열번호: 216)
TIM3	miR214	(서열번호: 217)
TIM3	miR29b1	(서열번호: 218)
TIM3	miR204	(서열번호: 219)
TIM3	miR133a1	(서열번호: 220)
LAG3	miR30a	(서열번호: 221)
LAG3	miR206	(서열번호: 222)
LAG3	miR204	(서열번호: 223)
LAG3	miR150	(서열번호: 224)
LAG3	miR17	(서열번호: 225)
LAG3	miR122	(서열번호: 226)

[0158]

miRNA 표적	암호화된 프리-miRNA(들)	DNA 서열
LAG3	miR126	(서열번호: 227)
GITR	miR30a	(서열번호: 228)
GITR	miR206	(서열번호: 229)
GITR	miR17	(서열번호: 230)
GITR	miR122	(서열번호: 231)
GITR	miR150	(서열번호: 232)
GITR	miR29	(서열번호: 233)
GITR	miR181a1	(서열번호: 234)
TIGIT	miR206	(서열번호: 235)
TIGIT	miR30a	(서열번호: 236)
TIGIT	miR133a1	(서열번호: 237)
TIGIT	miR122	(서열번호: 238)
TIGIT	miR29b1	(서열번호: 239)
TIGIT	miR214	(서열번호: 240)
PD1	miR30a	(서열번호: 241)
PD1	miR412	(서열번호: 242)
PD1	miR17	(서열번호: 243)
PD1	miR122	(서열번호: 244)
PD1	miR150	(서열번호: 245)
PD1	miR486	(서열번호: 246)
PD1	miR206	(서열번호: 247)
PD1	miR122	(서열번호: 248)
PD1	miR30a	(서열번호: 249)
CTLA4	miR206	(서열번호: 250)
CTLA4	miR26a	(서열번호: 251)

[0159]

miRNA 표적	암호화된 프리-miRNA(들)	DNA 서열
CTLA4	miR30a	(서열번호: 252)
PIK3IP1	miR206	(서열번호: 253)
PIK3IP1	miR126	(서열번호: 254)
PIK3IP1	miR30a	(서열번호: 255)
TCRa3'UTR	miR150	(서열번호: 256)
TCRa3'UTR	miR204	(서열번호: 257)
TCRa3'UTR	miR206	(서열번호: 258)
TCRa3'UTR	miR26a	(서열번호: 259)
TCRa3'UTR	miR150	(서열번호: 260)
TCRa3'UTR	miR16	(서열번호: 261)
TCRa3'UTR	miR206	(서열번호: 262)
TCRa3'UTR	miR26a	(서열번호: 263)

[0160] 이러한 특정 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 178-263 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 178-263 중 임의의 하나의 보체에 혼성화할 수 있는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.

[0161] 특정 구현예에서, miRNA는 PD-1을 표적한다. 이러한 특정 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 179, 180, 및 241-249 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나 서열번호: 179, 180, 및 241-249 중 임의의 하나의 보체에 혼성화할 수 있는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 관

한 것이다. 특정 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 179 또는 180 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 179 또는 180 중 임의의 하나의 보체에 혼성화할 수 있는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.

[0162] 본 발명의 특정 구현예는 적어도 2 개의 프리-miRNA를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다. 2 개 이상의 프리-miRNA는 동일한 표적 유전자를 표적하는 가이드 miRNA 서열을 함유할 수 있거나 다양한 가이드 miRNA는 상이한 유전자를 표적할 수 있다. 다중 프리-miRNA의 경우, 각 설계는 하나의 miRNA가 또 다른 것과 잘못접힘할 가능성을 감소시키기 위해 상이한 천연 miRNA 백본에 기반할 수 있다. 표 4는 하나 이상의 프리-miRNA를 암호화하는 핵산 서열의 예를 제공한다.

[0163] **표 4: 2 개 이상의 프리-miRNA를 포함하는 비-자연 발생 miRNA 서열**

miRNA 표적	**miRNA 백본**	**DNA 서열**
PD1	miR204 + miR206	(서열번호: 267)
PD1 + TIGIT	miR204 + miR150	(서열번호: 268)
PD1 + TIGIT	miR206 + miR150	(서열번호: 269)
TIGIT + PD1	miR17 + miR204	(서열번호: 270)
TIGIT + PD1	miR17 + miR206	(서열번호: 271)
TIGIT + PD1	miR204 + miR206	(서열번호: 272)
TIGIT + PD1	miR150 + miR204	(서열번호: 273)
TIGIT + PD1	miR150 + miR206	(서열번호: 274)
TIGIT+PD1 +PD1	miR17+miR204+miR206	(서열번호: 275)
TIGIT+PD1 + PD1	miR17+miR204+miR206 추가 간격 1	(서열번호: 276)
TIGIT+PD1 +PD1	miR17+miR204+miR206 추가 간격 2	(서열번호: 277)
PD1+PD1+ TIGIT	miR204+miR206+miR17	(서열번호: 278)
PD1+PD1+	miR204+miR206+miR17	(서열번호: 279)

[0164]

miRNA 표적	miRNA 백본	DNA 서열
TIGIT	추가 간격 1	
PD1+PD1+ TIGIT	miR204+miR206+miR17 추가 간격 2	(서열번호: 280)
PD1+CTLA4	miR204+miR26a	(서열번호: 281)
PD1+PD1	miR204+miR206	(서열번호: 282)
PD1+CTLA4	miR206+miR26a	(서열번호: 283)
PD1+CTLA4	miR206+miR204	(서열번호: 284)
TIGIT+CTLA4	miR17+miR26a	(서열번호: 285)
TIGIT+CTLA4	miR17+miR204	(서열번호: 286)
TIGIT+PD1	miR17+miR204	(서열번호: 287)
TIGIT+PD1	miR17+206	(서열번호: 288)
TIGIT+CTLA4	miR204+miR26a	(서열번호: 289)
TIGIT+PD1	miR204+miR206	(서열번호: 290)

[0165]

[0166] 이러한 특정 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 267-290 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 267-290 중 임의의 하나의 보체에 혼성화할 수 있는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.

[0167] 이러한 특정 구현예에서, 프리-miRNA는 PD-1을 표적하는 적어도 2 개의 전구-miRNA를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 267 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 267 중 임의의 하나의 보체에 혼성화할 수 있는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.

[0168] 특정 구현예에서, 프리-miRNA(들)를 암호화하는 핵산은 관심 단백질(들)을 암호화하는 하나 이상의 유전자(예를 들어, 키메라 항원 수용체, 사이토카인, 또는 세포 태그)를 포함하는 것과 동일한 유전적 작제물에 함유된다. 특정 구현예에서, 이러한 유전적 작제물은 관심 유전자(들)의 바로 상류에 있는 5' 비번역 영역(5'UTR)을 암호화하는 핵산 서열을 포함하고 miRNA를 암호화하는 서열은 5'UTR에 포함된다. 특정 구현예에서, 이러한 유전적 작제물은 관심 유전자(들)의 바로 하류에 있는 3' 비번역 영역(3'UTR)을 암호화하는 핵산 서열을 포함하고 miRNA를 암호화하는 서열은 3'UTR에 포함된다.

[0169] 프리-miRNA를 암호화하는 서열이 5'UTR에 상응하는 서열에 포함되는 구현예에서, 전사된 RNA는 스플라이스 공여자, 분기점 및/또는 수용자 부위 서열과 같은 추가의 서열을 포함할 수 있다. 스플라이스 공여자, 분기점, 및 수용자 부위의 포함은 전사된 RNA로부터 miRNA의 스플라이싱에 중요하다. 스플라이싱이 없으면, 고도로 구조화된 miRNA 서열은 관심 유전자에 관한 번역 개시 서열에 대한 리보솜 스캐닝을 방해할 가능성이 있다. 이러한 스플라이스 공여자/수용자 부위를 암호화하는 서열의 예는 서열번호: 291 및 292, 이러한 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열 및 엄격한 혼성화 조건 하에 이러한 서열의 보체와 혼성화할 수 있는 서열을 포함한다.

[0170] 따라서, 특정 구현예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 a) 서열번호: 291과 적어도 80% 서열 동일성을 갖거나 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 291의 보체에 혼성화할 수 있는 핵산 서열; 및 b) 서열번호: 292와 적어도 80% 서열 동일성을 갖거나 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 292의 보체에 혼성화할 수 있는 핵산 서열을 추가로 포함한다.

[0171] **IV. 키메라 항원 수용체(CAR)**

[0172] 임의의 전술한 구현예에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 키메라 항원 수용체(CAR)와 같은 키메라 수용체를 추가로 암호화할 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 본원에 기재된 바와 같은 miRNA(들) 및 CAR을 암호화할 수 있다. 본 개시내용의 임의의 구현예에서, 변형된 면역 효과기 세포는 본원에 기재된 바와 같은 키메라 수용체를 포함할 수 있다.

[0173] CAR은 외인성 특이성을 면역 효과기 세포에 접목시키는 조작된 수용체이다. 일부 경우에, CAR은 항원 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 세포내(엔도도메인) 도메인을 포함하는 세포외 도메인(엑토도메인)을 포함한다. 세포내 도메인은 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 세포외 도메인은 항원 결합 도메인과 막관통 도메인 사이에 스페이서를 추가로 포함한다.

[0174] **A. 항원 결합 도메인**

[0175] 항원 결합 도메인은 모노클로날 항체 및/또는 이의 항원 결합 단편의 상보성 결정 영역을 포함할 수 있다. 상보성 결정 영역(CDR)은 항원에 결합하여 해당 특정 항원에 대한 특이성을 갖는 수용체를 제공하는 항원 수용체(예를 들어, 면역글로불린 및 T-세포 수용체) 단백질의 가변 도메인에서 발견된 짧은 아미노산 서열이다. 항원 수용체의 각각의 폴리펩티드 쇄는 3 개의 CDR(CDR1, CDR2, 및 CDR3)을 함유할 수 있다.

[0176] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 표적 항원에 결합하는 항체, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 기능적 단편 또는 변이체는 항체의 중쇄의 가변 도메인(V_H) 및/또는 항체의 경쇄의 가변 도메인(V_L), 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 항체의 Fv, Fab, Fab_2, Fab', $F(ab')_2$, 또는 $F(ab')_3$ 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 scFv, $sc(Fv)_2$, dsFv, 디아바디, 미니바디(minibody), 나노바디(nanobody), 또는 이의 결합 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 항체의 Fc 단편을 추가로 포함하며, 예를 들어 Fc 단편과 연결된 scFv를 포함할 수 있다.

[0177] 일부 구현예에서, CAR은 암 세포, 자가면역 세포, 또는 바이러스, 박테리아 또는 기생충에 의해 감염된 세포에서 상승된 항원을 표적한다. 표적될 수 있는 병원체는 제한 없이, 말라리아원충(Plasmodium), 트리파노소마(trypanosome), 아스페르길루스(Aspergillus), 칸디다(Candida), A형 간염, B형 간염, C형 간염, HSV, HPV, RSV, EBV, CMV, JC 바이러스, BK 바이러스, 또는 에볼라(Ebola) 병원체를 포함한다. 자가면역 질환은 이식편대숙주병(graft-versus-host disease), 류마티스 관절염, 루푸스, 셀리악병(celiac disease), 크론병(Crohn's disease), 쇼그렌 증후군(Sjogren Syndrome), 류마티스 다발성 근통(polymyalgia rheumatic), 다발성 경화증, 시신경 척수염(neuromyelitis optica), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 1형 당뇨병, 원형 탈모증(alopecia areata), 맥관염(vasculitis), 측두 동맥염(temporal arteritis), 수포성 유사천포창(bullous pemphigoid), 건선, 심상성 천포창(pemphigus vulgaris), 및 자가면역 포도막염을 포함할 수 있다.

[0178] CAR에 의해 인식되는 병원체는 본질적으로 임의의 종류의 병원체일 수 있지만, 일부 구현예에서, 병원체는 진균, 박테리아, 또는 바이러스이다. 예시적인 바이러스 병원체는 아데노비리다에(Adenoviridae) 과, 엡스타인 바 바이러스(EBV), 사이토메갈로바이러스(CMV), 호흡기 세포융합 바이러스(RSV), JC 바이러스, BK 바이러스, HPV, HSV, HHV 바이러스 과, 간염 바이러스 과, 피코르나비리다에(*Picornaviridae*), 헤르페스비리다에(*Herpesviridae*), 헤파드나비리다에(*Hepadnaviridae*), 플라비비리다에(*Flaviviridae*), 레트로비리다에(*Retroviridae*), 오르토믹소비리다에(*Orthomyxoviridae*), 파라믹소비리다에(*Paramyxoviridae*), 파포바비리다에(*Papovaviridae*), 폴리오마바이러스(*Polyomavirus*), 랍도비리다에(*Rhabdoviridae*), 및 토가비리다에(*Togaviridae*)의 것들을 포함한다. 예시적인 병원성 바이러스는 천연두, 인플루엔자, 볼거리, 홍역, 수두, 에볼라, 및 풍진을 유발한다. 예시적인 병원성 진균은 칸디다, 아스페르길루스, 크립토코쿠스(*Cryptococcus*), 히스토플라스마(*Histoplasma*), 뉴모사이스티스(*Pneumocystis*), 및 스타키보트리스(*Stachybotrys*)를 포함한다. 예시적인 병원성 박테리아는 스트렙토코쿠스(*Streptococcus*), 슈도모나스(*Pseudomonas*), 시겔라(*Shigella*), 캄필로박터(*Campylobacter*), 스타필로코쿠스(*Staphylococcus*), 헬리코박터(*Helicobacter*), 이. 콜라이(*E. coli*), 리케차(*Rickettsia*), 바실루스(*Bacillus*), 보르데텔라(*Bordetella*), 클라미디아(*Chlamydia*), 스피로헤테스(*Spirochetes*), 및 살모넬라(*Salmonella*)를 포함한다. 일부 구현예에서, 병원체 수용체 Dectin-1은 아스페르길루스와 같은 진균의 세포 벽 상의 탄수화물 구조를 인식하는 CAR을 생성하는 데 사용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, CAR은 바이러스 감염 및 병리학을 방해하는 바이러스 결정인자(예를 들어, CMV 및 에볼라로부터의 당단백질)를 인식하는 항체에 기반하여 만들어질 수 있다.

[0179] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR은 B7H4, BCMA, BTLA, CAIX, CA125, CCR4, CD3, CD4, CD5, CD7, CD16, CD19, CD20, CD22, CD24, CD25, CD28, CD30, CD33, CD38, CD40, CD44, CD44v6, CD44v7/v8, CD47, CD52, CD56, CD70, CD79b, CD80, CD81, CD86, CD123, CD133, CD137, CD138, CD151, CD171, CD174, CD276, CEA, CEACAM6, CLL-1, c-MET, CS1, CSPG4, CTLA-4, DLL3, EDB-F, EGFR, EGFR2, EGFRvIII, EGP-2, EGP-40, EphA2, FAP, FLT1, FLT4, 엽산-결합 단백질, 엽산 수용체, 엽산 수용체 α, α-엽산 수용체, Frizzled, GD2, GD3, GHR, GHRHR, GITR, GPC3, Gp100, gp130, HBV 항원, HER1, HER2, HER3, HER4, HER1/HER3, h5T4, HPV 항원, HVEM, IGF1R, Ig 카파, IL-1-RAP, IL-2R, IL6R, IL-11Rα, IL-13R-a2, KDR, KRASG12V, LewisA, LewisY, L1-CAM, LIFRP, LRP5, LTPR, MAGE-A, MAGE-A1, MAGE-A10, MAGE-A3, MAGEA3/A6, MAGE-A4, MAGE-A6, MART-1, MCAM, 메소텔린, PSCA, MUC1, MUC-4 또는 MUC16과 같은 뮤신, NGFR, NKG2D, Notch-1-4, NY-ESO-1, O-아세틸GD2, O-아세틸GD3, OX40, P53, PD1, PDE10A, PD-L1, PD-L2, PMSA, PRAME, PSCA, PSMA, PTCH1, RANK, Robo1, ROR1, ROR1R, ROR-2, TACI, TAG-72, TCRa, TCRp, TGF, TGF베타, TGF베타-II, TGFBR1, TGFBR2, Titin, TLR7, TLR9, TNFR1, TNFR2, TNFRSF4, TRBC1, TWEAK-R, VEGF, VEGF-R2, 또는 WT-1에 대한 에피토프에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0180] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR은 CD19, CD33, MUC1, MUC16, 또는 ROR1 상의 에피토프에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 CAR은 CD19 상의 에피토프에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 CAR은 CD33 상의 에피토프에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 CAR은 MUC1 상의 에피토프에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 CAR은 MUC16 상의 에피토프에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 CAR은 ROR1 상의 에피토프에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 추가 구현예에서, 본원에 기재된 CAR은 HLA-A2, 마이엘린 올리고덴드로사이트 당단백질(MOG), 인자 VIII(FVIII), MAdCAM1, SDF1, 또는 콜라겐 유형 II 상의 에피토프에 결합하는 자가항원 또는 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0181] 항원 결합은 유세포 분석 또는 세포 기반 검정 또는 임의의 다른 동등한 검정에 의해 평가될 수 있다. 세포 기반 검정은 항원-결합을 평가하기 위해 표면 상의 관심 항원을 발현하는 세포 유형을 활용할 수 있다. 가용성 단백질로서 발현되는 항원 또는 이의 단편은 유세포 분석 또는 유사한 검정을 사용하여 항원-결합을 평가하기 위해 활용될 수 있다. 항원-결합의 개선은 항원 결합 도메인 또는 키메라 수용체의 기능적 측정에 의해 간접적으로 평가될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 키메라 수용체 또는 CAR의 개선된 항원-결합은 항원을 발현하는 표적 세포에 대한 증가된 특이적 세포독성에 의해 측정될 수 있다.

[0182] 본 개시내용의 폴리펩티드의 세포 표면 발현 수준은 예를 들어, 유세포 분석 기반 검정을 사용하여 평가될 수 있다. 항원-결합 폴리펩티드의 개선된 발현은 상기 항원-결합 폴리펩티드를 발현하는 분석된 세포의 백분율 또는 대안적으로 세포 표면 상의 상기 항원-결합 폴리펩티드의 평균 밀도로서 측정될 수 있다. 본원에 기재된 항원-결합 폴리펩티드의 세포 표면 발현을 평가하기 위해 사용될 수 있는 추가의 적합한 방법은 웨스턴 블롯팅(western blotting) 또는 임의의 다른 동등한 검정을 포함한다.

[0183] *1. CD19-특이적 항원 결합 도메인*

[0184] CD19는 면역글로불린 슈퍼패밀리의 세포 표면 당단백질이며 악성 B-계통 세포에서 우세하게 발견된다. 일부 경우에, CD19는 또한 췌장암, 간암, 및 전립선암과 같은 고형 종양에서 검출되었다.

[0185] 일부 구현예에서, CAR은 CD19-특이적 항원 결합 도메인을 포함하며, 여기서 항원 결합 도메인은 $F(ab')_2$, Fab', Fab, Fv, 또는 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 FMC63에 의해 또한 인식되는 CD19 상의 에피토프를 인식한다. 일부 구현예에서 scFv 및/또는 VH/VL 도메인은 FMC63으로부터 유래된다. FMC63은 일반적으로 인간 기원의 CD19를 발현하는 Nalm-1 및 -16 세포에 대해 생성된 마우스 모노클로날 IgG1 항체를 지칭한다(Ling, N. R., 등(1987). Leucocyte typing III. 302).

[0186] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 JCAR014, JCAR015, JCAR017, 또는 19-28z CAR(Juno Therapeutics)에 의해 또한 인식되는 CD19 상의 에피토프를 인식한다.

[0187] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 JCAR014, JCAR015, JCAR017, 또는 19-28z CAR(Juno Therapeutics)에 의해 또한 인식되는 CD19 상의 에피토프를 인식하는 scFv 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0188] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 미국 특허 출원 공개 번호 2016/0152723에 기재된 항-CD19 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 국제 특허 출원 공개 번호 WO2015/123642에 기재된 항-CD19 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 클론 FMC63으로부터 유래된 항-CD19 scFv를 포함한다

(Nicholson 등, Construction and characterization of a functional CD19 specific single chain Fv fragment for immunotherapy of B lineage leukemia and lymphoma., Mol. Immunol. 34:1157-1165 (1997)).

[0189] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 KTE-C19(Kite Pharma, Inc.)에 의해 또한 인식되는 CD19 상의 에피토프를 인식한다.

[0190] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 scFv 항원 결합 도메인을 포함하고, 항원 결합 도메인은 KTE-C19에 의해 또한 인식되는 CD19 상의 에피토프를 인식한다.

[0191] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 국제 특허 출원 공개 번호 WO2015/187528에 기재된 항-CD19 항체 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함한다.

[0192] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 CTL019(Novartis)에 의해 또한 인식되는 CD19 상의 에피토프를 인식한다.

[0193] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 scFv 항원 결합 도메인을 포함하고, 항원 결합 도메인은 CTL019에 의해 또한 인식되는 CD19 상의 에피토프를 인식한다.

[0194] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 UCART19(Cellectis)에 의해 또한 인식되는 CD19 상의 에피토프를 인식한다.

[0195] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 scFv 항원 결합 도메인을 포함하고, 항원 결합 도메인은 UCART19에 의해 또한 인식되는 CD19 상의 에피토프를 인식한다.

[0196] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 BPX-401(Bellicum)에 의해 또한 인식되는 CD19 상의 에피토프를 인식한다.

[0197] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 scFv 항원 결합 도메인을 포함하고, 항원 결합 도메인은 BPX-401에 의해 또한 인식되는 CD19 상의 에피토프를 인식한다.

[0198] 일부 경우에, 항원 결합 도메인은 블리나투모맙(blinatumomab)(Amgen), 콜툭시마브라브탄신(coltuximabravtansine)(ImmunoGen Inc./Sanofi-aventis), MOR208(Morphosys AG/Xencor Inc.), MEDI-551(Medimmune), 데닌투주맙마포도틴(denintuzumabmafodotin)(Seattle Genetics), B4(또는 DI-B4)(Merck Serono), 타플리투모맵팝톡스(taplitumomabpaptox)(National Cancer Institute), XmAb 5871(Amgen/Xencor, Inc.), MDX-1342(Medarex) 또는 AFM11(Affimed)에 의해 또한 인식되는 CD19 상의 에피토프를 인식한다.

[0199] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 $F(ab')_2$, Fab', Fab, Fv, 또는 scFv를 포함하고, 항원 결합 도메인은 블리나투모맙(Amgen), 콜툭시마브라브탄신(ImmunoGen Inc./Sanofi-aventis), MOR208(Morphosys AG/Xencor Inc.), MEDI-551(Medimmune), 데닌투주맙마포도틴(Seattle Genetics), B4(또는 DI-B4)(Merck Serono), 타플리투모맵팝톡스(National Cancer Institute), XmAb 5871(Amgen/Xencor, Inc.), MDX-1342(Medarex) 또는 AFM11(Affimed)에 의해 또한 인식되는 CD19 상의 에피토프를 인식한다.

[0200] 일부 경우에, 항원 결합 도메인은 scFv 항원 결합 도메인을 포함하고, 항원 결합 도메인은 FMC63, 블리나투모맙(Amgen), 콜툭시마브라브탄신(ImmunoGen Inc./Sanofi-aventis), MOR208(Morphosys AG/Xencor Inc.), MEDI-551(Medimmune), 데닌투주맙마포도틴(Seattle Genetics), B4(또는 DI-B4)(Merck Serono), 타플리투모맵팝톡스(National Cancer Institute), XmAb 5871(Amgen/Xencor, Inc.), MDX-1342(Medarex) 또는 AFM11(Affimed)에 의해 또한 인식되는 CD19 상의 에피토프를 인식한다.

[0201] ***2. CD33-특이적 항원 결합 도메인***

[0202] "CD33"은 67kDa 단일 통과 막관통 당단백질이며 시알산-결합 면역글로불린-유사 렉틴(Siglecs) 슈퍼-패밀리의 구성원이다. CD33은 시알산 결합을 담당하는 V-세트 Ig-유사 도메인 및 세포외 도메인의 C2-세트 Ig-유사 도메인을 특징으로 한다. CD33은 골수성 계통 세포에서 발현되고 림프계 세포에서도 검출되었다. CD33 mRNA의 대안적 스플라이싱은 V-세트 Ig-유사 도메인 뿐만 아니라 V- 및 C2-세트 Ig-유사 도메인을 연결하는 이황화 결합이 없는 더 짧은 이소형(CD33m)을 야기한다. 건강한 대상체에서, CD33은 주로 정상 만능 골수성 전구체, 단능 콜로니-형성 세포, 단핵구 및 성숙 과립구 상에서 발견되는 골수성 분화 항원으로서 발현된다. CD33은 골수성 백혈병 세포의 80% 초과에서 발현되지만 정상 조혈 줄기 세포 또는 성숙 과립구에서는 발현되지 않는다. (Andrews, R. 등, The L4F3 antigen is expressed by unipotent and multipotent colony-forming cells but not by their precursors, Blood, 68(5):1030-5 (1986)). CD33은 악성 골수성 세포, 활성화된 T 세포 및 활성화된 NK 세포 상에서 발현되는 것으로 보고되었으며 대다수 AML 환자의 적어도 아세포의 하위집합에서 발견된다

(Pollard, J. 등, Correlation of CD33 expression level with disease characteristics and response to gemtuzumab ozogamicin containing chemotherapy in childhood AML, Blood, 119(16):3705-11 (2012)). AML 아세포에 대한 광범위한 발현 외에도, CD33은 AML의 기저에 있는 줄기 세포 상에서 발현될 수 있다.

[0203] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR의 항원 결합 도메인은 CD33에 특이적이다(CD33 CAR). CD33-특이적 CAR은 세포 표면 상에서 발현될 때 T 세포의 특이성을 인간 CD33으로 재지시한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 글리신-세린 링커 또는 위트로우(Whitlow) 링커와 같은 가요성 링커에 의해 연결된 표적 항원 특이적 모노클로날 항-CD33 항체의 가변 도메인 경쇄(VL) 및 가변 도메인 중쇄(VH)를 포함하는 단일 쇄 항체 단편(scFv)을 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 M195, m2H12, DRB2, 및/또는 My9-6이다. 일부 구현예에서, scFv는 인간화되며, 예를 들어, hM195이다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 예를 들어, N 말단에서 C 말단으로, VH-링커-VL 또는 VL-링커-VH로 방향적으로 연결된 VH 및 VL을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 CD33에 결합하는 $F(ab')_2$, Fab', Fab, Fv, 또는 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원-결합 영역은 린투주맙(Lintuzumab)(Seattle Genetics), BI 836858(Boehringer Ingelheim)에 의해 또한 인식되는 CD33 상의 에피토프를 인식한다.

[0204] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR은 VL 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0205] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 293(hM195 VL 도메인), 서열번호: 296(M2H12 VL 도메인), 서열번호: 298(DRB2 VL 도메인), 서열번호: 300(My9-6 VL 도메인)의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 전술된 서열 중 임의의 하나보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개의 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 293, 296, 298, 및 300 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 이러한 서열 중 임의의 하나의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0206] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 301에 의해 암호화된 VL 도메인(hM195에 대한 VL 도메인을 암호화하는 핵산)을 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 301과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나; 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 301의 핵산 서열의 보체와 혼성화하거나; 서열번호: 301의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0207] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR은 VH 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0208] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 294(hM195 VH 도메인), 서열번호: 295(M2H12 VH 도메인), 서열번호: 297(DRB2 VH 도메인), 서열번호: 299(My9-6 VH 도메인)의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 VH 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 전술된 서열 중 임의의 하나보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 294, 295, 297, 또는 299 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 294, 295, 297, 또는 299 중 임의의 하나의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0209] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 302에 의해 암호화된 VH 도메인(hM195에 대한 VH 도메인을 암호화하는 핵산), 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 302와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나; 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 302의 핵산 서열의 보체와 혼성화하거나; 서열번호: 302의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0210] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 예를 들어, N 말단에서 C 말단으로, VH-링커-VL 또는 VL-링커-VH로 방향적으로 연결된 VH 및 VL을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 임의의 링커는 VH 및 VL 도메인을 연결하는 데 사용될 수 있다.

[0211] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 scFv를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 도메인은 서열번호: 303의 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 전술된 서열 중 임의의 하나보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 303의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 303의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0212] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 304, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 304와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나; 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 304의 핵산 서열의 보체와 혼성화하거나; 서열번호: 304의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0213] ***3. MUC1-특이적 항원 결합 도메인***

[0214] 일 구현예에서, 항원 결합 도메인은 MUC1 상의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-MUC1 항체 단편은 항-MUC1의 Fab, Fab_2, $(Fab')_2$, Fv, $(Fv)_2$, scFv, scFv-F_C, F_C, 디아바디, 트리아바디(triabody), 또는 미니바디이다. 일부 구현예에서, 항-MUC1 항체 단편은 항-MUC1 항체의 단일 도메인 항체이다. 일부 구현예에서, 단일 도메인 항체는 항-MUC1 항체의 V_{NAR} 또는 V_HH 단편이다.

[0215] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR은 MUC1의 VL 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0216] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 310-314 중 임의의 하나의 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 310-314 중 임의의 하나의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 310-314 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 310-314 중 임의의 하나의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0217] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR은 MUC1의 VH 폴리펩티드를 포함하는 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0218] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 305-309 중 임의의 하나의 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 VH 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 305-309 중 임의의 하나의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 305-309 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 305-309 중 임의의 하나의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0219] 일부 구현예에서, 항원 결합 모이어티는 예를 들어, N 말단에서 C 말단으로, VH-링커-VL 또는 VL-링커-VH로 방향적으로 연결된 VH 및 VL을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 임의의 링커는 VH 및 VL 도메인을 연결하는 데 사용될 수 있다.

[0220] ***4. MUC16-특이적 항원 결합 도메인***

[0221] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR의 항원 결합 모이어티는 MUC16에 특이적이다(MUC16 CAR). MUC16-특이적 CAR은 세포 표면 상에서 발현될 때, T 세포의 특이성을 인간 MUC16으로 재지시한다.

[0222] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 662, 664, 666, 668, 670, 688, 690, 692, 694, 696, 698, 및 700 중 임의의 하나의 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 전술된 서열 중 임의의 하나의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 662, 664, 666, 668, 670, 688, 690, 692, 694, 696, 698, 및 700 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나; 서열번호: 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 662, 664, 666, 668, 670, 688, 690, 692, 694, 696, 698, 및 700 중 임의의 하나의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0223] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 663, 665, 667, 669, 671, 689, 691, 693, 695, 697, 699, 및 701 중 임의의 하나에 의해 암호화된 VL 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 663, 665, 667, 669, 671, 689, 691, 693, 695, 697, 699, 및 701 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나; 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 663, 665, 667, 669, 671, 689, 691, 693, 695, 697, 699, 및 701 중 임의의 하나의 보체와 혼성화한다.

[0224] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 692의 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 692보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 692의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나; 서열번호: 692의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0225] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 693에 의해 암호화된 VL 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 693과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나; 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 693의 보체와 혼성화한다.

[0226] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 648, 650, 652, 654, 656, 658, 660, 672, 674, 676, 678, 680, 682, 684, 및 686 중 임의의 하나의 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 VH 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 전술된 서열 중 임의의 하나의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 648, 650, 652, 654, 656, 658, 660, 672, 674, 676, 678, 680, 682, 684, 및 686 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나; 서열번호: 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 648, 650, 652, 654, 656, 658, 660, 672, 674, 676, 678, 680, 682, 684, 및 686 중 임의의 하나의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0227] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 649, 651, 653, 655, 657, 659, 661, 673, 675, 677, 679, 681, 683, 685, 및 687 중 임의의 하나에 의해 암호화된 VH 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 649, 651, 653, 655, 657, 659, 661, 673, 675, 677, 679, 681, 683, 685, 및 687 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나; 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 649, 651, 653, 655, 657, 659, 661, 673, 675, 677, 679, 681, 683, 685, 및 687 중 임의의 하나의 보체와 혼성화한다.

[0228] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 676의 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 VH 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 676보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 676의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나; 서열번호: 676의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0229] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 677에 의해 암호화된 VH 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 677과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나; 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 677의 보체와 혼성화한다.

[0230] 일부 구현예에서, 항원 결합 모이어티는 예를 들어, N 말단에서 C 말단으로, VH-링커-VL 또는 VL-링커-VH로 방향적으로 연결된 VH 및 VL을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 임의의 링커는 VH 및 VL 도메인을 연결하는 데 사용될 수 있다.

[0231] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 글리신-세린 링커 또는 위트로우 링커와 같은 가요성 링커에 의해 연결된 표적 항원 특이적 모노클로날 항-MUC16 항체의 가변 도메인 경쇄(VL) 및 가변 도메인 중쇄(VH)를 포함하는 단일쇄 항체 단편(scFv)을 포함한다. 특정 구현예에서, scFv는 MUC16-3으로부터의 VH 및 VL 및 링커를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, scFv는 서열번호: 343의 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 343의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 343의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나; 서열번호: 343의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0232] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 344에 의해 암호화된 scFv, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 344와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나; 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 344의 보체와 혼성화한다.

[0233] ***5. ROR1-특이적 항원 결합 도메인***

[0234] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR은 항-ROR1 항체의 V_L 도메인을 포함하는 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0235] 이러한 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 347, 351, 355, 359, 363, 367, 371, 375, 379, 383, 387, 391, 395, 399, 403, 407, 411, 415, 419, 423, 427, 431, 435, 439, 443, 447, 451, 455, 459, 및 463 중 임의의 하나의 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 전술된 서열 중 임의의 하나보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 347, 351, 355, 359, 363, 367, 371, 375, 379, 383, 387, 391, 395, 399, 403, 407, 411, 415, 419, 423, 427, 431, 435, 439, 443, 447, 451, 455, 459, 및 463 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 347, 351, 355, 359, 363, 367, 371, 375, 379, 383, 387, 391, 395, 399, 403, 407, 411, 415, 419, 423, 427, 431, 435, 439, 443, 447, 451, 455, 459, 및 463 중 임의의 하나의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0236] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 348, 352, 356, 360, 364, 368, 372, 376, 380, 384, 388, 392, 396, 400, 404, 408, 412, 416, 420, 424, 428, 432, 436, 440, 444, 448, 452, 456, 460, 및 464 중 임의의 하나에 의해 암호화된 V_L 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 348, 352, 356, 360, 364, 368, 372, 376, 380, 384, 388, 392, 396, 400, 404, 408, 412, 416, 420, 424, 428, 432, 436, 440, 444, 448, 452, 456, 460, 및 464 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나; 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 348, 352, 356, 360, 364, 368, 372, 376, 380, 384, 388, 392, 396, 400, 404, 408, 412, 416, 420, 424, 428, 432, 436, 440, 444, 448, 452, 456, 460, 및 464 중 임의의 하나의 보체와 혼성화하거나; 서열번호: 348, 352, 356, 360, 364, 368, 372, 376, 380, 384, 388, 392, 396, 400, 404, 408, 412, 416, 420, 424, 428, 432, 436, 440, 444, 448, 452, 456, 460, 및 464 중 임의의 하나의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0237] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR은 항-ROR1 항체의 V_H 도메인을 포함한다.

[0238] 이러한 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 349, 353, 357, 361, 365, 369, 373, 377, 381, 385, 389, 393, 397, 401, 405, 409, 413, 417, 421, 425, 429, 433, 437, 441, 445, 449, 453, 457, 및 461 중 임의의 하나의 아미노산, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 전술된 서열 중 임의의 하나보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 349, 353, 357, 361, 365, 369, 373, 377, 381, 385, 389, 393, 397, 401, 405, 409, 413, 417, 421, 425, 429, 433, 437, 441, 445, 449, 453, 457, 및 461 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 349, 353, 357, 361, 365, 369, 373, 377, 381, 385, 389, 393, 397, 401, 405, 409, 413, 417, 421, 425, 429, 433, 437, 441, 445, 449, 453, 457, 및 461 중 임의의 하나의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0239] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 350, 354, 358, 362, 366, 370, 374, 378, 382, 386, 390, 394, 398, 402, 406, 410, 414, 418, 422, 426, 430, 434, 438, 442, 446, 450, 454, 458, 및 462 중 임의의 하나에 의해 암호화된 V_H 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 350, 354, 358, 362, 366, 370, 374, 378, 382, 386, 390, 394, 398, 402, 406, 410, 414, 418, 422, 426, 430, 434, 438, 442, 446, 450, 454, 458, 및 462 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나; 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 350, 354, 358, 362, 366, 370, 374, 378, 382, 386, 390, 394, 398, 402, 406, 410, 414, 418, 422, 426, 430, 434, 438, 442, 446, 450, 454, 458, 및 462 중 임의의 하나의 보체와 혼성화하거나; 서열번호: 350, 354, 358, 362, 366, 370, 374, 378, 382, 386, 390, 394, 398, 402, 406, 410, 414, 418, 422, 426, 430, 434, 438, 442, 446, 450, 454, 458, 및 462 중 임의의 하나의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0240] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 ROR1에 결합하는 CDR 중 임의의 하나의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 것들로부터 선택된 적어도 하나의 CDR을 포함한다.

[0241] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 715-725 중 임의의 하나의 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 전술된 서열 중 임의의 하나의 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는

서열번호: 715-725 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 715-725 중 임의의 하나의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0242] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 715, 서열번호: 716, 및 서열번호: 717의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 도메인을 포함한다.

[0243] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 718, 서열번호: 719, 및 서열번호: 720의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 도메인을 포함한다.

[0244] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 721, 서열번호: 722, 및 서열번호: 723의 아미노산 서열을 포함하는 V_L 도메인을 포함한다.

[0245] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 724, 서열번호: 725, 및 서열번호: 723의 아미노산 서열을 포함하는 V_L 도메인을 포함한다.

[0246] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 전술된 V_H 및 V_L 도메인을 둘 다 포함한다.

[0247] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 349의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 가변 중쇄 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 349보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 349와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 349의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0248] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 350에 의해 암호화된 V_H 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 350과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나; 엄격한 혼성화 조건 하에 보체 서열번호: 350과 혼성화하거나; 서열번호: 350의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0249] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 387의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 387보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 387과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 387의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0250] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 388에 의해 암호화된 V_L 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 388과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나; 엄격한 혼성화 조건 하에 보체 서열번호: 388과 혼성화하거나; 서열번호: 388의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0251] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 349의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 가변 중쇄 도메인을 포함하며, 여기서 가변 중쇄 도메인은 N-말단에서 C-말단 순서로, 서열번호: 715, 서열번호: 716, 및 서열번호: 717의 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 349보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 349와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 349의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0252] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 349의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 가변 중쇄 도메인을 포함하며, 여기서 가변 중쇄 도메인은 N-말단에서 C-말단 순서로, 서열번호: 718, 서열번호: 719, 및 서열번호: 720의 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 349보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 349와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 349의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0253] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 387의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함하며, 여기서 가변 중쇄 도메인은 N-말단에서 C-말단 순서로, 서열번호: 721, 서열번호: 722, 및 서열번호: 723의 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 387보다 N-

및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 387과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 387의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0254] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 387의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함하며, 여기서 가변 중쇄 도메인은 N-말단에서 C-말단 순서로, 서열번호: 724, 서열번호: 725, 및 서열번호: 723의 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 387보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 387과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 387의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0255] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 726의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 가변 중쇄 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 726보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 726과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 726의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0256] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 727의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 727보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 727과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 727의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0257] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 728의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 가변 중쇄 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 728보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 728과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 728의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0258] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 729의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 729보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 729와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 729의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0259] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 V_H 및 V_L 도메인을 연결하는 링커를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 링커는 (a) 서열번호: 424의 아미노산 서열($(G_4S)_3$) 또는 이의 보존적으로-치환된 변이체; 또는 (b) 서열번호: 424와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 링커는 서열번호: 425에 의해 암호화되거나, 엄격한 조건 하에 서열번호: 425의 보체에 혼성화하거나, 서열번호: 425의 코돈 퇴행 버전이다. 본원에 기재된 바와 같은 임의의 링커는 VH 및 VL 도메인을 연결하는 데 사용될 수 있다.

[0260] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 scFv를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 도메인은 서열번호: 465의 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 465보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 465와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 465의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0261] 특정 구현예에서, 항원 결합 도메인은 서열번호: 466에 의해 암호화된 scFv, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 466과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일을 갖거나; 엄격한 혼성화 조건 하에 보체 서열번호: 466과 혼성화하거나; 서열번호: 466의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0262] ***6. EGFRvIII-특이적 항원 결합 도메인***

[0263] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 CAR은 EGFRvIII-특이적 CAR이다. "EGFRvIII", "EGFR 변이체 III", "EGFR

유형 III 돌연변이체", "EGFR.D2-7" 또는 "de2-7EGFR"은 인간 및 비-인간 대상체에서 세포외 단백질 리간드의 표피 성장 인자(EGF) 패밀리의 구성원에 대한 수용체인 막관통 단백질인 표피 성장 인자 수용체(EGFR; ErbB-1; HER1)의 돌연변이된 형태이다. EGFRvIII은 야생형 EGFR 유전자의 엑손 2-7의 결실을 특징으로 하여, 전장 야생형 EGFR 단백질의 세포외 도메인에서 267 개 아미노산의 인프레임(in-frame) 결실을 초래한다. EGFRvIII은 또한 야생형 EGFR과 비교하여 융합 접합부에 삽입된 신규 글리신 잔기를 함유한다. 절두된 수용체 EGFRvIII은 임의의 알려진 EGFR 리간드에 결합할 수 없지만; 구성적 티로신 키나제 활성을 나타낸다. 이 구성적 활성화는 프로-종양형성 효과에 중요하다. 키나제-결핍 EGFRvIII은 유사한 종양형성 이점을 부여할 수 없다. EGFRvIII은 교모세포종(GBM)에서 고도로 발현되고 일부 다른 고형 종양 유형에서 검출될 수 있지만 정상 조직에서는 검출되지 않을 수 있다.

[0264] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR의 항원 결합 모이어티는 EGFRvIII에 특이적이다(EGFRvIII CAR). EGFRvIII-특이적 CAR은 세포 표면 상에서 발현될 때 T 세포의 특이성을 인간 EGFRvIII으로 재지시한다. 구현예에서, 항원 결합 도메인은 글리신-세린 링커 또는 위트로우 링커와 같은 가요성 링커에 의해 연결된 표적 항원 특이적 모노클로날 항-EGFRvIII 항체의 가변 도메인 경쇄(VL) 및 가변 도메인 중쇄(VH)를 포함하는 단일 쇄 항체 단편(scFv)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 모이어티는 예를 들어, N에서 C 말단으로, VH-링커-VL 또는 VL-링커-VH로 방향적으로 연결된 VH 및 VL을 포함할 수 있다.

[0265] B. 스페이서

[0266] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 키메라 항원 수용체는 항원 결합 도메인을 막관통 도메인에 연결하는 데 사용되는 스페이서를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 스페이서는 항원 결합 도메인이 항원 인식을 용이하게 하도록 상이한 방향으로 배향되게 하기에 충분히 유연하다.

[0267] 특정 구현예에서, 스페이서를 포함하는 키메라 항원 수용체는 스페이서가 없는 달리 동일한 항원-결합 폴리펩티드와 비교하여 개선된 기능적 활성을 갖는다. 특정 구현예에서, 스페이서를 포함하는 키메라 항원 수용체는 스페이서가 없는 달리 동일한 폴리펩티드와 비교하여 세포 표면 상에서 증가된 발현을 갖는다. 구현예에서, 스페이서를 포함하는 키메라 항원 수용체는 스페이서가 없었다면 세포 막 표면 상에서 발현되지 않고/않거나 근접성 부족 또는 입체 장애로 인해 그의 표적에 결합할 수 없는 폴리펩티드이다.

[0268] 특정 구현예에서, 스페이서는 줄기 영역, 예를 들어 항체로부터의 힌지 영역을 포함한다. 일부 경우에, 줄기 영역은 IgG, 예를 들어 IgG1로부터의 힌지 영역을 포함한다. 대안적인 예에서, 줄기 영역은 면역글로불린의 CH_2CH_3 영역 및, 임의적으로, CD3의 일부를 포함한다. 일부 경우에, 줄기 영역은 WO2016/073755에 기재된 바와 같은 CD8α 힌지 영역(서열번호: 426), IgG4-Fc 12 아미노산 힌지 영역(서열번호: 631), 또는 IgG4 힌지 영역을 포함한다. 줄기 영역은 항원 결합 도메인을 세포 표면 및/또는 막관통 영역에 연결하는 CAR의 세포외 부분일 수 있다.

[0269] 일부 구현예에서, 줄기 영역은 약 20 내지 약 300 개 아미노산 길이일 수 있다. 일부 경우에, 줄기 영역은 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60 개 또는 그 이상의 아미노산 길이일 수 있다. 다른 경우에, 줄기 영역은 약 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275 또는 300 개 아미노산 길이일 수 있다. 일부 경우에 줄기 영역은 20 개 미만의 아미노산 길이일 수 있다.

[0270] 일부 구현예에서, 줄기 영역은 CD8α 힌지 도메인, CD28 힌지 도메인 또는 CTLA-4 힌지 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다.

[0271] 특정 구현예에서, 줄기 영역은 CD8α 힌지 영역, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 스페이서는 서열번호: 426의 아미노산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 467의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 467의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 467의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0272] 특정 구현예에서, CD8α 힌지 영역, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 468, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 468과 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 468의 보체와 혼성화하거

나, 서열번호: 468의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0273] 일부 구현예에서, 줄기 영역은 제2 CAR의 상동 줄기 영역과 이량체화할 수 있다.

[0274] 특정 구현예에서, 줄기 영역 외에도, 스페이서는 하나 이상의 줄기 확장 영역(들)을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 줄기 확장 영역은 줄기 영역과 상동인 폴리펩티드이다. 예를 들어, 줄기 영역과 비교하여 적어도 하나의 아미노산 잔기 치환을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 줄기 영역은 부착된 줄기 영역, 예를 들어 CD8α 힌지 도메인, CD28 힌지 도메인, 또는 CTLA-4 힌지 도메인에 대해 적어도 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0275] 일부 구현예에서, 스페이서는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 줄기 확장 영역을 포함한다.

[0276] 특정 구현예에서, 줄기 영역은 링커에 의해 줄기 확장 영역에 연결될 수 있다.

[0277] 특정 구현예에서, 줄기 확장 영역은 아미노산 수에 의해 측정될 때 줄기 영역 길이의 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 배를 포함할 수 있다.

[0278] 일부 구현예에서, 줄기 영역은 적어도 하나의 이량체화 부위를 포함한다. 특정 구현예에서, 줄기 영역은 동종이량체화 또는 이종이량체화 키메라 폴리펩티드를 형성하기 위해 하나 이상의 이량체화 부위를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 줄기 영역 또는 하나 이상의 줄기 확장 영역은 이량체화 부위를 함께 제거하는 돌연변이를 함유할 수 있다.

[0279] 특정 구현예에서, 줄기 확장 영역은 줄기 영역과 비교하여 적어도 하나의 더 적은 이량체화 부위를 갖는다. 예를 들어, 줄기 영역이 2 개의 이량체화 부위를 포함하는 경우, 줄기 확장 영역은 1 또는 0 개의 이량체화 부위를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 줄기 영역이 하나의 이량체화 부위를 포함하는 경우, 줄기 확장 영역은 0 개의 이량체화 부위를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 줄기 확장 영역은 이량체화 부위가 없다. 일부 경우에, 하나 이상의 이량체화 부위(들)는 막 근위일 수 있다. 다른 경우에, 하나 이상의 이량체화 부위(들)는 막 원위일 수 있다.

[0280] 특정 구현예에서, 이량체화 부위는 이황화 결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기이다. 특정 구현예에서, 줄기 확장 영역은 줄기 영역과 비교하여 더 적은 이황화 결합(들)을 형성할 수 있다. 예를 들어, 줄기 영역이 2 개의 이황화 결합을 형성할 수 있는 경우, 줄기 확장 영역은 1 개의 이황화 결합을 형성하거나 형성하지 않을 수 있다. 또 다른 예로서, 줄기 영역이 1 개의 이황화 결합을 형성할 수 있는 경우, 줄기 확장 영역은 이러한 결합을 형성하지 않을 수 있다.

[0281] 각각의 줄기 확장 영역은 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 개 또는 그 이상의 아미노산 길이일 수 있다.

[0282] 특정 구현예에서, 줄기 확장 영역은 CD8α 힌지 영역에 상동이다. 이러한 특정 구현예에서, 줄기 확장 영역은 서열번호: 469의 아미노산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 469의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 469의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 469의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0283] 특정 구현예에서, 줄기 확장 영역은 서열번호: 470-472 중 임의의 하나, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 470-472 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 470-472 중 임의의 하나의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 470-472 중 임의의 하나의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0284] 특정 구현예에서, 스페이서는 줄기 영역 및 1 내지 3 개의 줄기 확장 영역을 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 스페이서는 줄기 영역 및 2 개의 줄기 확장 영역, 예를 들어 CD8α 힌지 영역 및 2 개의 줄기 확장 영역을 포함하며 여기서 각각의 줄기 확장 영역은 CD8α 힌지 영역에 상동이다.

[0285] 일부 구현예에서, 줄기 영역 및 줄기 확장 영역(들) 각각은 CD8α 힌지 도메인, CD28 힌지 도메인, CTLA-4 힌지 도메인, LNGFR 세포외 도메인, IgG1 힌지, IgG4 힌지 및 CH2-CH3 도메인 중 적어도 하나로부터 유래될 수 있다. 줄기 및 줄기 확장 영역(들)은 CD8α 힌지 도메인, CD28 힌지 도메인, CTLA-4 힌지 도메인, LNGFR 세포외 도메

인, IgG1 힌지, IgG4 힌지 또는 CH2-CH3 도메인의 임의의 조합으로부터 별도로 유래될 수 있다. 예로서, 줄기 영역은 CD8α 힌지 도메인으로부터 유래될 수 있고 적어도 하나의 줄기 확장 영역은 CD28 힌지 도메인으로부터 유래되어 하이브리드 스페이서를 생성할 수 있다. 또 다른 예로서, 줄기 영역은 IgG1 힌지 또는 IgG4 힌지로부터 유래될 수 있고 적어도 하나의 줄기 확장 영역은 IgG의 CH2-CH3 도메인으로부터 유래될 수 있다.

[0286] 이러한 특정 구현예에서, 스페이서는 서열번호: 473의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 473의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 473의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 473의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0287] 특정 구현예에서, 스페이서는 서열번호: 474, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 474와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 474의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 474의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0288] **C. 막관통 도메인**

[0289] 막관통 도메인은 천연 또는 합성 공급원으로부터 유래될 수 있다. 공급원이 천연인 경우, 도메인은 예를 들어, 임의의 막 결합 단백질 또는 막관통 단백질로부터 유래될 수 있다. 적합한 막관통 도메인은 TCR-알파 쇄, TCR-베타 쇄, TCR-γ1 쇄, TCR-δ 쇄, TCR-제타 쇄, CD28, CD3 엡실론, CD3ζ, CD45, CD4, CD5, CD8α, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, ICOS, GITR, CD152(CTLA-4), 또는 CD154, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체로부터의 막관통 도메인을 포함한다. 대안적으로, 막관통 도메인은 합성일 수 있고, 류신 및 발린과 같은 소수성 잔기를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 페닐알라닌, 트립토판 및 발린의 삼중항은 합성 막관통 도메인의 한쪽 또는 양쪽 말단에서 발견된다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 CD8α 막관통 도메인, CD152(CTLA-4), TCRγ1, TCRδ 또는 CD3ζ 막관통 도메인을 포함한다.

[0290] 임의적으로, 일부 구현예에서 2 내지 10 개 아미노산 길이의 짧은 올리고뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 링커는 막관통 도메인을 CAR의 세포내 신호전달 도메인과 연결할 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 글리신-세린 링커이다.

[0291] 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 CD8α 막관통 도메인 또는 CD3ζ 막관통 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다.

[0292] 특정 구현예에서, 막관통 도메인은 CD8α 막관통 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 막관통 도메인은 서열번호: 475의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 475의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 475와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 475의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0293] 특정 구현예에서, CD8α 막관통 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 476 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 476과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 476의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 476의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0294] 특정 구현예에서, 막관통 도메인은 CD28 막관통 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 막관통 도메인은 서열번호: 477의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 477의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 477과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 477의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0295] 특정 구현예에서, CD28 막관통 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 478 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 478과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 478의 보체와

혼성화하거나, 서열번호: 438의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0296] **D. 세포내 신호전달 도메인**

[0297] CAR의 세포내 신호전달 도메인은 CAR이 배치된 면역 세포의 정상 효과기 기능 중 적어도 하나의 활성화를 담당할 수 있다. 용어 "효과기 기능"은 세포의 특화된 기능을 지칭한다. 예를 들어, T 세포의 효과기 기능은 사이토카인의 분비를 포함하는 세포용해 활성 또는 헬퍼 활성일 수 있다. 일반적으로 전체 세포내 신호전달 도메인이 이용될 수 있지만, 많은 경우에 반드시 전체 쇄를 사용할 필요는 없다. 세포내 신호전달 도메인의 절두된 부분이 사용되는 한, 이러한 절두된 부분은 효과기 기능 신호를 형질도입하는 한 온전한 쇄 대신에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 T-세포 활성화를 위한 신호전달 도메인을 추가로 포함한다.

[0298] 일부 구현예에서, 세포내 세포 신호전달 도메인은 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 세포독성 T 림프구(CTL), 또는 조절 T 세포와 상호작용한다.

[0299] 세포내 도메인은 FCER1G, CD19, CD40, KIR3DL1, KIR3DL2, KIR2DL3, KIR2DL4, KIR2DL5, KIR3DL1, KIR3DL2, KIR3DL3, SIRPA, FCRL1, FCRL2, FCRL3, FCRL4, FCRL5, FCRL6, FCGR1A, FCGR2A, FCGR2B, FCGR3A, TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, PILRB, NCR1, NCR2, NCR3, NKG2A, NKG2C, NKG2D, DAP12, FCER1G, DAP10, CD84, CD19, KIR3DL1, KIR3DL2, KIR2DL2, KIR2DL3, KIR2DL4, KIR2DL5, KIR3DL2, KIR3DL3, SIRPA, FCRL1, FCRL2, FCRL3, FCRL4, FCRL5, FCRL6, CD4, CD8A, CD8B, LAT, FCGR1A, FCGR2A, FCGR2B, FCGR3A, TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, NCR1, NCR2, NCR3, LY9, NKG2C, TCR 제타, FcR 감마, FcR 베타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD3ζ, CD5, CD22, CD79a, CD79b 또는 CD66d, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체로부터 유래된 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 경우에, T-세포 활성화를 위한 신호전달 도메인은 CD3ζ로부터 유래된 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다.

[0300] 특정 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3ζ 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 서열번호: 479의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 479보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 479와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 479의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0301] 특정 구현예에서, CD3ζ 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 480을 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 480과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 480의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 480의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0302] 세포내 신호전달 도메인은 하나 이상의 공자극 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 예시적인 공자극 도메인은 CD8, CD27, CD28, 4-1BB(CD137), ICOS, DAP10, DAP12, OX40(CD134), 및 CD3-제타 공자극 도메인 및 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하거나 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 본원에 기재된 CAR은 CD8, CD27, CD28, 4-1BB(CD137), ICOS, DAP10, DAP12, 및 OX40(CD134) 공자극 도메인 및 이의 기능적 단편 또는 변이체로부터 선택된 공자극 도메인 중 하나 이상, 또는 2 개 이상을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 CAR은 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), ICOS, 및 OX40(CD134) 공자극 도메인 및 이의 기능적 단편 또는 변이체로부터 선택된 공자극 도메인 중 하나 이상, 또는 2 개 이상을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 CAR은 CD8, CD28, 4-1BB(CD137), DAP10, 및 DAP12 공자극 도메인 및 이의 기능적 단편 또는 변이체로부터 선택된 공자극 도메인 중 하나 이상, 또는 2 개 이상을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 CAR은 CD28 및 4-1BB(CD137) 공자극 도메인 및 이의 기능적 단편 또는 변이체로부터 선택된 하나 이상, 또는 2 개 이상의 공자극 도메인을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 CAR은 CD28 및 4-1BB(CD137) 공자극 도메인 또는 그들의 각각의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 CAR은 CD28 및 OX40(CD134) 공자극 도메인 또는 그들의 각각의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 CAR은 CD8 및 CD28 공자극 도메인 또는 그들의 각각의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 CAR은 CD28 공자극 도메인 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 CAR은 4-1BB(CD137) 공자극 도메인 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 CAR은 OX40(CD134) 공자극 도메인 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 CAR은 CD8 공자극 도메인 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 CAR은 DAP10 공자극 도메인 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 CAR은 DAP12 공자극 도메인 또는 이의 기능적 단편 또는 변

이체를 포함한다.

[0303] 특정 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD28 공자극 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 서열번호: 481의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 481의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 481의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 481의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0304] 특정 구현예에서, CD28 공자극 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 482를 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 482와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 482의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 442의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0305] 특정 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 4-1BB 공자극 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 서열번호: 483의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 483의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 483과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 483의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0306] 특정 구현예에서, 4-1BB 공자극 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 484 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 484와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 484의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 484의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0307] 특정 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 DAP10 공자극 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 서열번호: 485의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 485의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 485와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 485의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0308] 특정 구현예에서, DAP10 공자극 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 486의 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 486과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 486의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 486의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0309] 특정 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 DAP12 공자극 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 서열번호: 487의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 487의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 487과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 487의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0310] 특정 구현예에서, DAP12 공자극 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 488의 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 488과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 488의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 488의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0311] 특정 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 상기 기재된 바와 같이, CD28 공동-신호전달 도메인 및 4-1BB 공동-신호전달 도메인 둘 다, 또는 이의 각각의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다.

[0312] **E. 신호 펩티드**

[0313] 구현예에서, 신호 펩티드는 초기 CAR 단백질을 소포체로 지시한다. 즉, 예를 들어, 수용체가 글리코실화되고 세포막에 고정되는 경우이다. 임의의 진핵생물 신호 펩티드 서열은 기능적일 것으로 예상된다. 일반적으로, 단백

질에 고유하게 부착된 신호 펩티드, 또는 융합 단백질의 경우, N-말단에 가장 가까운 구성요소가 사용된다(예를 들어, N-말단에 가장 가까운 V_L 구성요소가 있는 scFv에서, 경쇄의 천연 신호가 사용된다). 일부 구현예에서, 신호 펩티드는 GM-CSFRa(서열번호: 489) 또는 IgK(서열번호: 491), IgE(서열번호: 493) 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 대해 고유하다. 사용될 수 있는 다른 신호 펩티드는 CD8α(서열번호: 495) 및 CD28에 고유한 것들을 포함한다. 일부 구현예에서, 신호 펩티드는 마우스 Ig V_H 영역 3(서열번호: 497), β2M 신호 펩티드(서열번호: 499), 아주로시딘(Azurocidin)(서열번호: 501), 인간 혈청 알부민 신호 펩티드(서열번호: 503), A2M 수용체 연관 단백질 신호 펩티드(서열번호: 505), IGHV3-23(서열번호: 507), IGKV1-D33(HuL1)(서열번호: 509), IGKV1-D33(L14F)(HuH7)(서열번호: 511), 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 고유한 것이다.

[0314] 특정 구현예에서, CAR은 GM-CSFRa 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 연결된다. 이러한 특정 구현예에서, GM-CSFRa 신호 펩티드는 서열번호: 489의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 갖는다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 489보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개의 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 489와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 489의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0315] 특정 구현예에서, GM-CSFRa 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 490을 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 490과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 490의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 490의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0316] 특정 구현예에서, CAR은 Igκ 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 연결된다. 이러한 특정 구현예에서, Igκ 신호 펩티드는 서열번호: 491의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 갖는다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 491보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개의 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 491과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 491의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0317] 특정 구현예에서, Igκ 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 492를 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 492와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 492의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 492의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0318] 특정 구현예에서, CAR은 IgE에 고유한 IgE 신호 펩티드("IgE 신호 펩티드"), 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 연결된다. 이러한 특정 구현예에서, IgE 신호 펩티드 서열번호: 493의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 493보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개의 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 493과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 493의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0319] 특정 구현예에서, IgE 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 494를 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 494와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 494의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 494의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0320] 특정 구현예에서, CAR은 CD8α에 고유한 CD8α 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 연결된다. 이러한 특정 구현예에서, CD8α 신호 펩티드는 서열번호: 495의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 495보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개의 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 495와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 495의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0321] 특정 구현예에서, CD8α 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 496을 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 496과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호:

496의 보체와 혼성화하거나 서열번호: 496의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0322] 특정 구현예에서, CAR은 마우스 Ig VH 영역 3 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 연결된다. 이러한 특정 구현예에서, 마우스 Ig VH 영역 3 신호 펩티드는 서열번호: 497의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 갖는다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 497보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개의 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 497과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 497의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0323] 특정 구현예에서, 마우스 Ig VH 영역 3 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 498을 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 498과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 498의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 498의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0324] 특정 구현예에서, CAR은 β2M 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 연결된다. 이러한 특정 구현예에서, β2M 신호 펩티드는 서열번호: 499의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 갖는다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 499보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개의 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 499와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 499의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0325] 특정 구현예에서, β2M 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 500을 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 500과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 500의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 500의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0326] 특정 구현예에서, CAR은 아주로시딘 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 연결된다. 이러한 특정 구현예에서, 아주로시딘 신호 펩티드는 서열번호: 501의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 갖는다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 501보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개의 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 501과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 501의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0327] 특정 구현예에서, 아주로시딘 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 502를 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 502와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 502의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 502의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0328] 특정 구현예에서, CAR은 인간 혈청 알부민 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 연결된다. 이러한 특정 구현예에서, 인간 혈청 알부민 신호 펩티드는 서열번호: 503의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 갖는다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 503보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개의 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 503과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 503의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0329] 특정 구현예에서, 인간 혈청 알부민 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 504를 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 504와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 504의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 504의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0330] 특정 구현예에서, CAR은 A2M 수용체 연관 단백질 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 연결된다. 이러한 특정 구현예에서, A2M 수용체 연관 단백질 신호 펩티드는 서열번호: 505의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 갖는다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 505보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개의 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 505와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 505의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0331] 특정 구현예에서, A2M 수용체 연관 단백질 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 506을 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 506과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 506의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 506의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0332] 특정 구현예에서, CAR은 IGHV3-23 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 연결된다. 이러한 특정 구현예에서, IGHV3-23 신호 펩티드는 서열번호: 507의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 갖는다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 507보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개의 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 507과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 507의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0333] 특정 구현예에서, IGHV3-23 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 508을 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 508과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 508의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 508의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0334] 특정 구현예에서, CAR은 IGKV1-D33 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 연결된다. 이러한 특정 구현예에서, IGKV1-D33 신호 펩티드는 서열번호: 509의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 갖는다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 509보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개의 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 509과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 509의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0335] 특정 구현예에서, IGKV1-D33 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 510을 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 510과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 510의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 510의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0336] 특정 구현예에서, CAR은 IGHV3-33(L14F) 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 연결된다. 이러한 특정 구현예에서, IGHV3-33(L14F) 신호 펩티드는 서열번호: 511의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 갖는다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 511보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개의 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 511과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 511의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0337] 특정 구현예에서, IGHV3-33(L14F) 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 512를 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 512와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 512의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 512의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0338] 특정 구현예에서, CAR은 TVB2(T21A) 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 연결된다. 이러한 특정 구현예에서, TVB2(T21A) 신호 펩티드는 서열번호: 513의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 갖는다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 513보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개의 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 513과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 513의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0339] 특정 구현예에서, TVB2(T21A) 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 514를 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 514와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 514의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 514의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0340] 특정 구현예에서, CAR은 CD52 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 연결된다. 이러한 특정 구현예에서, CD52 신호 펩티드는 서열번호: 515의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 갖는다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 515보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3,

2, 또는 1 개의 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 515와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 515의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0341] 특정 구현예에서, CD52 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 516을 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 516과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 516의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 516의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0342] 특정 구현예에서, CAR은 LNGFR 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 연결된다. 이러한 특정 구현예에서, LNGFR 신호 펩티드 서열번호: 517의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 갖는다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 517보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개의 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 517과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 517의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0343] 특정 구현예에서, LNGFR 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 518을 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 518과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 518의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 518의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0344] **F. 예시적인 CAR 작제물**

[0345] 비제한적인 예로서, CAR은 서열번호: 591, 593, 595, 597, 599, 601, 603, 605, 607, 609, 611, 613, 615, 617, 619, 621, 623, 625, 627, 및 629 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열 또는 이의 보존적으로-치환된 변이체를 포함할 수 있다. 비제한적인 추가의 예로서, CAR을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 서열번호: 592, 594, 596, 598, 600, 602, 604, 606, 608, 610, 612, 614, 616, 618, 620, 622, 624, 626, 628, 및 630 중 임의의 하나의 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 핵산 서열; 엄격한 혼성화 조건 하에 이러한 서열 중 임의의 하나의 보체와 혼성화하는 서열; 또는 이러한 서열 중 임의의 하나의 코돈 퇴화 변이체를 포함할 수 있다.

[0346] 특정 구현예에서, CAR은 서열번호: 623과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열 또는 이의 보존적으로-치환된 변이체를 포함할 수 있다. 이러한 특정 구현예에서, CAR을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 서열번호: 624의 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 핵산 서열 이러한 서열 중 임의의 하나의 보체와 혼성화하는 서열; 또는 이러한 서열 중 임의의 하나의 코돈 퇴화 변이체를 포함할 수 있다.

[0347] CAR 및 CAR 구성 뿐만 아니라 조성물은 예를 들어, 다음에 기재되어 있다:

[0348] · 암에 대한 키메라 항원 수용체(CAR) T-세포 요법: 실행 가이드, 편집: Daniel W. Lee and Nirali N. Shah, 2020(ISBN 978-0-323-66181-2; DOI https://doi.org/10.1016/C2017-0-04066-1);

[0349] · 2세대 세포 및 유전자-기반 요법, 생물학적 진보, 임상 결과 및 투자 전략, 편집위원장: Alain A. Vertès, Devyn M. Smith, Nathan J. Dowden, 2020(ISBN 978-0-12-812034-7; DOI https://doi.org/10.1016/C2016-0-02070-3);

[0350] · 키메라 항원 수용체(CAR) 면역요법의 기초, 저자: Mumtaz Yaseen Balkhi, 2020(ISBN 978-0-12-819573-4, DOI https://doi.org/10.1016/C2018-0-05356-6);

[0351] · 키메라 항원 수용체의 조작 및 설계, 저자: Sonia Guedan, Hugo Calderon, Avery D. Posey, Jr., and Marcela V. Maus, *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development*, Vol. 12, March(2019)(https://www.cell.com/molecular-therapy-family/methods/pdf/S2329-0501(18)30133-5.pdf);

[0352] · 한눈에 보는 키메라 항원 수용체 T 세포 요법 파이프라인: Clinicaltrials.Gov의 후향적이고 체계적인 분석, 저자: Eider F Moreno Cortes, Caleb K Stein, Paula A Lengerke Diaz, Cesar A Ramirez-Segura, Januario E. Castro, MD, *Blood*(2019) 134(Supplement_1): 5629(https://doi.org/10.1182/blood-2019-132273);

[0353] · WO2020209934(PCT/US2020/017794) - 신규 키메라 항원 수용체 및 라이브러리(MIT);

[0354] · WO2020037142(PCT/US2019/046691) - t 세포 효과기 기능을 부스트하기 위한 고처리량 활성화 스크리닝을 위한 조성물 및 방법(Yale);

[0355] · WO2015123642(PCT/US2015/016057) - 키메라 항원 수용체 및 제조 방법(Univ. TX);

[0356] · WO2020014366(PCT/US2019/041213) - Ror-1 특이적 키메라 항원 수용체 및 이의 용도(Precigen);

[0357] · WO2019236577(PCT/US2019/035384) - Muc16 특이적 키메라 항원 수용체 및 이의 용도(Precigen)

[0358] · WO2019079486(PCT/US2018/056334) - 스페이서를 포함하는 폴리펩티드 조성물(Precigen)

[0359] · WO2017214333(PCT/US2017/036440) - Cd33 특이적 키메라 항원 수용체(Precigen)

[0360] **V. 사이토카인**

[0361] 일부 구현예에서, 본 발명의 변형된 면역 효과기 세포는 사이토카인을 포함할 수 있다. 사이토카인은 예를 들어, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화될 수 있다. 예를 들어, 폴리뉴클레오티드는 miRNA(들), CAR 및 사이토카인, 또는 miRNA(들)와 사이토카인을 암호화할 수 있다.

[0362] 일부 경우에, 사이토카인은 적어도 하나의 케모카인, 인터페론, 인터류킨, 림포카인, 종양 괴사 인자, 또는 이의 변이체 또는 조합을 포함한다. 특정 구현예에서, 사이토카인은 인터페론, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, LT-베타, TNF-알파, 성장 인자, hGH, 및/또는 인간 Toll-유사 수용체의 리간드 TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, IFN-알파, IFN-베타, 또는 IFN-감마이다.

[0363] 특정 구현예에서, 사이토카인은 인터류킨이다. 일부 경우에 인터류킨은 IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, IL-35, 또는 이의 기능적 변이체 또는 단편이다.

[0364] 특정 구현예에서, 사이토카인은 IL-12, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체일 수 있다. 일부 구현예에서, IL-12는 단일 쇄 IL-12(scIL-12), 프로테아제 민감성 IL-12, 탈안정화된 IL-12, 막 결합된 IL-12, 삽입된 IL-12이다. 일부 경우에, IL-12 변이체는 WO2015/095249, WO2016/048903, WO2017/062953에 기재된 바와 같다.

[0365] 특정 구현예에서, 사이토카인은 IL-15, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체일 수 있다. 특정 구현예에서, IL-15, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 막 결합된다. 이는 IL-15, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체가 막 결합된 IL-15Rα, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 결합될 때 발생할 수 있다. 따라서, 본 발명의 특정 구현예는 IL-15 및 IL-15Rα를 포함하는 융합 단백질, 또는 그들의 각각의 기능적 단편 또는 변이체를 수반할 수 있다.

[0366] 특정 구현예에서, IL-15, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 519의 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 519의 아미노산보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 519의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 519의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0367] 특정 구현예에서, IL-15, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 520의 서열을 포함하는 핵산, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 520과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 520의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 520의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0368] 특정 구현예에서, IL-15Rα, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 521의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 521의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 521의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 521의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0369] 특정 구현예에서, IL-15Rα, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 522를 포함하는 핵산, 또는 이의

기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 522와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 522의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 522의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0370] 특정 구현예에서, IL-15, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 링커에 의해 IL-15Rα, 또는 이의 기능적 단편에 연결된다.

[0371] 특정 구현예에서, 링커는 서열번호: 529의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 529보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개의 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 529와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 529의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0372] 특정 구현예에서, 링커는 서열번호: 530을 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 530과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 530과 혼성화하거나, 서열번호: 530의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0373] 특정 구현예에서, IL-15 및 IL-15Rα를 포함하는 융합 단백질은 서열번호: 523의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 523의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 523의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 523의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0374] 특정 구현예에서, IL-15 및 IL-15Rα를 포함하는 융합 단백질은 서열번호: 524를 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 524와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 524의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 603의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0375] 특정 구현예에서, 사이토카인은 신호 펩티드에 연결된다. CAR와 함께 사용하기 위해 상기 기재된 것들을 포함하여, 진핵생물 세포에서 사용하기 위한 임의의 신호는 사이토카인에 연결될 수 있다. 특정 구현예에서, 사이토카인은 IgE 신호 펩티드에 연결된다.

[0376] 특정 구현예에서, IL-15 및 IL-15Rα를 포함하는 융합 단백질은 서열번호: 525의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 525의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 525의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 525의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0377] 특정 구현예에서, IL-15 및 IL-15Rα를 포함하는 융합 단백질은 서열번호: 526을 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 526과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 526의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 526의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0378] **VI. 세포 태그**

[0379] 일부 구현예에서, 본 발명의 변형된 면역 효과기 세포는 세포 태그를 포함할 수 있다. 세포 태그는 예를 들어, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화될 수 있다. 예를 들어, 폴리뉴클레오티드는 본원에 기재된 miRNA(들), CAR 및/또는 사이토카인 뿐만 아니라 세포 태그를 암호화할 수 있다. 일부 측면에서, 세포 태그는 사멸 스위치, 선택 마커, 바이오마커, 또는 이의 조합으로 사용된다.

[0380] 특정 구현예에서, 세포 태그는 미리 결정된 결합 파트너에 의해 결합될 수 있다. 이러한 특정 구현예에서, 세포 태그는 비-면역원성이다. 이러한 특정 구현예에서, 세포 태그는 비-면역원성이 되도록 절두된 폴리펩티드를 포함한다.

[0381] 특정 구현예에서, 미리 결정된 결합 파트너의 투여는 주입된 CAR-T 세포의 고갈을 허용한다. 예를 들어, 세툭시맙(cetuximab) 또는 HER1을 인식하는 임의의 항체의 투여는 절두된 비-면역원성 HER1을 포함하는 세포 태그를 발현하는 세포의 제거를 허용한다. HER1 서열의 절두는 세툭시맙-결합 능력을 온전하게 유지하면서 EGF 리간드

결합, EGFR의 동종이량체화 및 이종이량체화, 및/또는 EGFR-매개 신호전달에 대한 가능성을 제거한다(Ferguson, K., 2008. A structure-based view of Epidermal Growth Factor Receptor regulation. *Annu Rev Biophys*, Volume 37, pp. 353-373).

[0382] 특정 구현예에서, 세포 태그는 절두된 비-면역원성 HER1 폴리펩티드, 절두된 비-면역원성 LNGFR 폴리펩티드, 절두된 비-면역원성 CD20 폴리펩티드, 또는 절두된 비-면역원성 CD52 폴리펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체 중 적어도 하나를 포함한다.

[0383] 특정 구현예에서, 세포 태그는 HER1 도메인 III 및 절두된 HER1 도메인 IV를 포함하는 절두된 비-면역원성 HER1 폴리펩티드를 포함한다. 이러한 도메인 및 이를 암호화하는 핵산 서열은 WO 2018/226897에 기재된 것들을 포함한다.

[0384] 특정 구현예에서, HER1 도메인 III은 서열번호: 604의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 565의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 565의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 565의 서열의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0385] 특정 구현예에서, HER1 도메인 III, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 566을 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 566과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 566의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 566의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0386] 특정 구현예에서, 절두된 HER1 도메인 IV는 서열번호: 567의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 567의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 567의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 567의 서열의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0387] 특정 구현예에서, 절두된 HER1 도메인 IV, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 568을 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 568과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 568의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 568의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0388] 이러한 특정 구현예에서, 절두된 비-면역원성 HER1은 서열번호: 569의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 569의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 569의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 569의 서열의 아미노산 서열 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0389] 특정 구현예에서, 절두된 비-면역원성 HER1, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 570을 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 570과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 570의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 570의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0390] 특정 구현예에서, 세포 태그는 절두된 비-면역원성 CD20, 또는 CD20t-1, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 세포 태그는 서열번호: 573, 서열번호: 575의 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 573 또는 서열번호: 575의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 573 또는 서열번호: 575와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 573 또는 서열번호: 575의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0391] 특정 구현예에서, 절두된 비-면역원성 CD20, 또는 CD20t-1, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 574 또는 서열번호: 576을 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 574 또는 서열번호: 576과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 574 또는 서열번호: 576의 보체와

혼성화하거나, 서열번호: 574 또는 서열번호: 576의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0392] 특정 구현예에서, 세포 태그는 막관통 도메인을 추가로 포함한다. 막관통 도메인은 천연 또는 합성 공급원으로부터 유래될 수 있다. 공급원이 천연인 경우, 도메인은 예를 들어, 임의의 막 결합된 단백질 또는 막관통 단백질로부터 유래될 수 있다. 적합한 막관통 도메인은 T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 쇄의 막관통 도메인(들); 또는 CD28, CD3 엡실론, CD3ζ, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 또는 CD154로부터의 막관통 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함할 수 있다. 대안적으로, 막관통 도메인은 합성일 수 있고, 류신 및 발린과 같은 소수성 잔기를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 페닐알라닌, 트립토판 및 발린의 삼중항은 합성 막관통 도메인의 한쪽 또는 양쪽 말단에서 발견된다.

[0393] 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 CD28 막관통 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 막관통 도메인은 서열번호: 477의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 477의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 477의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 477의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0394] 특정 구현예에서, CD28 막관통 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 478을 포함하는 핵산, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 478과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 478의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 478의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0395] 특정 구현예에서, 세포 태그는 절두된 HER1, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체, 및 막관통 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포는 서열번호: 571의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 571의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 571의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 571의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0396] 특정 구현예에서, 세포 태그는 서열번호: 572를 포함하는 핵산, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 572와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 572의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 572의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0397] 특정 구현예에서, 세포 태그는 신호 펩티드와 연결된다. 신호 펩티드는 본원의 CAR에 대해 기재된 것들을 포함하여, 진핵생물 세포에서 사용하기에 적합한 임의의 신호 펩티드일 수 있다. 특정 구현예에서, 신호 펩티드는 서열번호: 491의 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 Igκ 신호 펩티드이다.

[0398] **VII. 유전적 작제물**

[0399] 도 16에 제시된 바와 같이, 세포에서 다양한 유전자 및 다른 조절 요소의 발현을 위한 주형으로서 사용될 수 있는 예시적인 폴리펩티드가 제공된다. 다양한 요소는 폴리뉴클레오티드에 포함되거나 생략될 수 있고 상이한 옵션은 폴리뉴클레오티드에서 다양한 예시적인 부위에 대해 제시됨이 이해되어야 한다.

[0400] 제시된 바와 같이, 폴리뉴클레오티드는 박테리아 게놈으로 폴리뉴클레오티드의 attP/attB 파지 통합을 위한 통합 신호를 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 5' 상동성 아암 또는 5' 말단 반복부 및 3' 상동성 아암 또는 3' 말단 반복부를 추가로 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 5' 상동성 아암 또는 5' 말단 반복부에 인접한 3' 및 3' 상동성 아암 또는 3' 말단 반복부에 인접한 5'에 위치된 절연체, 경계 요소 및 S/MAR을 추가로 포함할 수 있다. 절연체, 경계 요소, 또는 S/MAR 사이에서, 폴리뉴클레오티드는 5'에서 3'까지, 사일런서, 인핸서, TF 결합 모듈 및 코어 프로모터를 포함할 수 있는 프로모터; 안정성 모듈, 번역 제어 요소, 및 miRNA 암호화된 서열과 같은 인트론 내장된 요소를 포함할 수 있는 5' 비번역 영역; 신호 펩티드, 세포외 도메인, 막관통 도메인, 신호전달 도메인, 항체 도메인, 펩티드 링커, 인테인 및 에피토프 태그를 포함할 수 있는 하나 이상의 유전자; 및 안정성 모듈, 번역 제어, 3' 단부 처리 신호 및 전사 종결인자를 포함할 수 있는 3' 비번역 영역을 포함할 수 있다. 발현될 유전자는 IRES, 절단 펩티드, 또는 리보솜 스킵핑 펩티드에 의해 분리될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0401] CAR은 miRNA, 사이토카인, 및/또는 세포 태그와 동일한 유전적 작제물에 암호화될 수 있다. 하나의 유전적 작제

물을 사용하여 발현되는 이러한 구성요소 중 2 개 이상을 갖는 것의 이점은 이러한 구성요소의 화학량론적 발현이다.

[0402] **A. 링커**

[0403] 특정 구현예에서, 본 발명의 폴리펩티드(예를 들어, CAR, 사이토카인, 및 세포 태그)는 링커 폴리펩티드(들)에 의해 연결된다. 링커는 또한 폴리펩티드의 도메인(예를 들어, CAR의 VH 및 VL 도메인, 세포 태그의 절두된 HER1 및 막관통 도메인, 및 IL-15 및 IL-15Rα 도메인)을 연결하는 데 사용될 수 있다.

[0404] 본 발명에 적합한 링커는 가요성 링커, 강성 링커, 및 생체내에서 절단가능한 링커를 포함한다. 일부 경우에, 링커는 기능적 도메인을 함께 연결하거나(가요성 및 강성 링커에서와 같이) 생체내에서 절단가능한 링커에서와 같이 생체내에서 자유 기능적 도메인을 방출하는 역할을 한다.

[0405] 언급된 바와 같이, 일부 경우에, 링커 서열은 가요성 링커를 포함할 수 있다. 가요성 링커는 연결된 도메인이 일정 정도의 이동 또는 상호작용을 필요로 할 때 적용될 수 있다. 가요성 링커는 작은 비극성(예를 들어, Gly) 또는 극성(예를 들어, Ser 또는 Thr) 아미노산으로 구성될 수 있다. 가요성 링커는 주로 Gly 및 Ser 잔기의 스트레치로 이루어진 서열을 가질 수 있다("GS" 링커). 가요성 링커의 예는 (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)n의 서열을 가질 수 있다. 사본 수 "n"을 조정함으로써, 이 예시적인 GS 링커의 길이는 기능적 도메인의 적절한 분리를 달성하거나, 필요한 도메인간 상호작용을 유지하도록 최적화될 수 있다. 예를 들어, n이 4인 (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)n은 서열번호: 608 또는 이의 보존적으로 치환된 아미노산 서열에 제시된 바와 같은 (G4S)4 링커이다. GS 링커 이외에, 다른 가요성 링커가 재조합 융합 단백질에 활용될 수 있다. 일부 경우에, 가요성 링커는 가요성을 유지하기 위해 Thr 및 Ala와 같은 추가 아미노산을 함유할 수 있다. 다른 경우에, Lys 및 Glu와 같은 극성 아미노산이 용해도를 개선하기 위해 사용될 수 있다.

[0406] 가요성 링커는 특정 이동 또는 상호작용이 융합 단백질 도메인에 대해 바람직한 경우 적합한 선택일 수 있다. 게다가, 가요성 링커는 강성 구조를 갖지 않지만, 일부 경우에 그들은 기능적 도메인 사이의 거리를 유지하기 위해 수동 링커로서 역할을 할 수 있다. 가요성 링커의 길이는 적절한 접힘을 허용하거나 융합 단백질의 최적의 생물학적 활성을 달성하도록 조정될 수 있다.

[0407] 강성 링커는 폴리펩티드의 도메인 사이의 고정된 거리를 유지하기 위해 활용될 수 있다. 강성 링커의 예는 몇 가지 예를 들면 알파 나선-형성 링커, Pro-풍부 서열, (XP)n, X-Pro 백본, A(EAAAK)nA(n = 2-5)(서열번호: 563) 및 이의 기능적 단편 및 변이체를 포함한다. 강성 링커는 α-나선 구조를 채택하거나 일부 경우에 다수의 Pro 잔기를 함유함으로써 상대적으로 단단한 구조를 나타낼 수 있다.

[0408] 본 발명에 유용한 링커는 일부 경우에 절단가능할 수 있다. 다른 경우에, 링커는 절단가능하지 않다. 절단가능하지 않는 링커는 기능적 도메인을 함께 공유적으로 연결하여 생체내 과정 또는 생체외 과정 전반에 걸쳐 하나의 분자로서 작용할 수 있다. 링커는 또한 생체내에서 절단가능할 수 있다. 절단가능한 링커는 생체내에서 자유 기능적 도메인을 방출하도록 도입될 수 있다.

[0409] 절단가능한 링커는 몇 가지 예를 들면 환원 시약, 프로테아제의 존재에 의해 절단될 수 있다. 예를 들어, 이황화 결합의 환원은 절단가능한 링커를 생성하기 위해 활용될 수 있다. 이황화 링커의 경우, 글루타티온과 같은 티올과의 이황화 교환을 통한 절단 이벤트는 절단을 생성할 수 있다. 일부 경우에, 절단가능한 링커는 표적화된 절단을 허용할 수 있다. 예를 들어, 재조합 융합 단백질에서 링커의 생체내 절단은 또한 특이적 세포 또는 조직에서 병리학적 조건(예를 들어, 암 또는 염증) 하에 생체내에서 발현되거나, 특정 세포 구획 내에서 제한될 수 있는 프로테아제에 의해 수행될 수 있다. 절단가능한 링커는 하이드라존, 펩티드, 이황화물, 또는 티오에스테르를 포함할 수 있다. 예를 들어, 하이드라존은 혈청 안정성을 부여할 수 있다. 다른 경우에, 하이드라존은 산성 구획에서 절단을 허용할 수 있다. 산성 구획은 최대 7의 pH를 가질 수 있다. 링커는 또한 티오에테르를 포함할 수 있다. 티오에테르는 환원가능하지 않을 수 있다. 티오에테르는 세포내 단백질 분해를 위해 설계될 수 있다. 절단가능한 링커의 예는 퓨린링크(Furinlink), fmdv, 및 2A 링커(예를 들어, P2A, GSG-P2A, FP2A, T2A, 및 퓨린-T2A), 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다.

[0410] fmdv 링커는 서열번호: 539의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 539의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 539의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 539의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0411] 특정 구현예에서, fmdv 링커는 서열번호: 540을 포함하는 핵산, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 540과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 540의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 540의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0412] P2A 링커는 서열번호: 547의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 547의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개의 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 547의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 547의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0413] 특정 구현예에서, P2A 링커는 서열번호: 548을 포함하는 핵산, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 548과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 548의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 548의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0414] GSG-P2A 링커는 서열번호: 549의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 549의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개의 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 549의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 549의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0415] 특정 구현예에서, GSG-P2A 링커는 서열번호: 550을 포함하는 핵산, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 550과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 550의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 550의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0416] FP2A 링커는 서열번호: 555의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 555의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 555의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 555의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0417] 특정 구현예에서, FP2A 링커는 서열번호: 556, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 핵산에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 556과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 556의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 556의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0418] T2A 링커는 서열번호: 541의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 541의 아미노산 서열보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개의 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 541의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 541의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0419] 특정 구현예에서, T2A 링커는 서열번호: 475428을 포함하는 핵산, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 542와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 54의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 542의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0420] 일부 구현예에서, 링커는 퓨린 폴리펩티드 및 2A 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 퓨린 폴리펩티드 및 2A 폴리펩티드는 적어도 3 개의 소수성 아미노산을 포함하는 폴리펩티드 링커에 의해 연결된다. 이러한 링커는 "퓨린-T2A" 링커라고 한다. 일부 경우에, 적어도 3 개의 소수성 아미노산은 글리신(Gly)(G), 알라닌(Ala)(A), 발린(Val)(V), 류신(Leu)(L), 이소류신(Ile)(I), 프롤린(Pro)(P), 페닐알라닌(Phe)(F), 메티오닌(Met)(M), 트립토판(Trp)(W)으로 이루어진 목록으로부터 선택된다. 일부 경우에, 폴리펩티드 링커는 하나 이상의 GS 링커 서열, 예를 들면 (GS)n, (SG)n, 및(GSG)n을 포함할 수 있으며, 여기서 n은 0 내지 30의 임의의 수일 수 있다.

[0421] 퓨린-T2A 링커는 서열번호: 543 또는 545의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 기능적 단편은 서열번호: 543 또는 545의 아미노산보다 N- 및/또는 C-말단에서 최대 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 개 아미노산 잔기만큼 더 짧다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 543 또는 545의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖고/갖거나, 서열번호: 543 또는 545의 아미노산 서열의 보존적으로-치환된 변이체이다.

[0422] 특정 구현예에서, 퓨린-T2A 링커는 서열번호: 544 또는 546을 포함하는 핵산, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 544 또는 546과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 544 또는 546의 보체와 혼성화하거나, 서열번호: 544 또는 546의 코돈 퇴화 변이체이다.

[0423] 링커는 조작된 링커일 수 있다. 예를 들어, 링커는 소수성과 같은 화학적 특성을 포함하도록 설계될 수 있다. 링커를 설계하는 방법은 계산적일 수 있다. 일부 경우에, 계산적 방법은 그래픽 기술을 포함할 수 있다. 계산 방법은 데이터베이스로부터 유래된 3차원 펩티드 구조의 라이브러리로부터 적합한 펩티드를 검색하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, Brookhaven 단백질 데이터 뱅크(PDB)는 링커의 선택된 아미노산 사이의 공간 내 거리에 걸쳐 사용될 수 있다.

[0424] 추가의 예시적인 링커는 서열 목록에 제공되어 있다.

[0425] 일부 경우에, 적어도 2 개의 링커 서열이 동일한 단백질에 포함될 수 있다. 예를 들어, 융합 단백질 내의 관심 폴리펩티드는 적어도 2 개의 링커에 의해 분리될 수 있다. 일부 경우에, 폴리펩티드는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 개, 또는 최대 10 개의 링커에 의해 분리될 수 있다.

[0426] 본 발명의 CAR, 세포 태그, 및/또는 사이토카인은 융합 단백질로서 발현될 수 있다. 이러한 구현예에서, 이러한 구성요소는 자기 절단 펩티드, 예를 들어 2A 펩티드를 사용하여 함께 연결될 수 있다.

[0427] 특정 구현예에서, 자기 절단 펩티드는 T2A 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체이다.

[0428] 특정 구현예에서, 자기 절단 펩티드는 퓨린-T2A 펩티드, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체이다.

[0429] 이러한 특정 구현예에서, CAR, 사이토카인, 및 세포 태그는 자기 절단 링커, 예를 들어 퓨린-T2A를 포함하는 것에 의해 연결된 CAR 및 사이토카인, 및 자기 절단 링커, 예를 들어 T2A를 포함하는 것에 의해 연결된 사이토카인 및 세포 태그와의 융합 단백질로서 발현된다.

[0430] **B. 프로모터**

[0431] 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 프로모터와 작동하능하게 연결되어 작제물에 존재할 수 있다. 적절한 프로모터는 숙주 세포 및 추구하는 효과에 기반하여 선택될 수 있다. 적합한 프로모터는 구성적 및 유도성 프로모터를 포함한다. 프로모터는 조직 특이적일 수 있으며, 이러한 프로모터는 당업계에 잘 알려져 있다.

[0432] 본 발명에 사용하기 위한 구성적 프로모터의 예는 급초기 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터; 인간 신장 성장 인자 1 알파 1(hEF1A1); 시미안 바이러스 40(SV40) 초기 프로모터; 마우스 유방 종양 바이러스(MMTV); 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 긴 말단 반복부(LTR) 프로모터; MoMuLV 프로모터; 조류 백혈병 바이러스 프로모터; 엡스타인 바 바이러스 급초기 프로모터; 라우스 육종 바이러스 프로모터; 및 액틴 프로모터, 미오신 프로모터, 헤모글로빈 프로모터, 및 크레아틴 키나제 프로모터와 같으나 이에 제한되지 않는 인간 유전자 프로모터; 및 이의 기능적 단편 및 변이체를 포함한다.

[0433] 특정 구현예에서, 프로모터는 hEF1A1 프로모터이다. hEF1A1 프로모터는 서열번호: 577의 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 577과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 577의 보체와 혼성화한다. 특정 구현예에서, 프로모터는 CMV 프로모터이다. CMV 프로모터는 서열번호: 578의 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 578과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 578의 보체와 혼성화한다.

[0434] 구성적 프로모터와 대조적으로, 유도성 프로모터의 사용은 폴리뉴클레오티드 서열의 발현이 바람직할 때 작동적으로 연결된 이러한 서열의 발현을 켜거나, 발현이 바람직하지 않을 때 발현을 끌 수 있는 분자 스위치를 제공한다. 유도성 프로모터의 예는 메탈로티오닌 프로모터, 글루코코르티코이드 프로모터, 프로게스테론 프로모터,

및 테트라사이클린 프로모터를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일 측면에서, 유도성 프로모터는 유전자 스위치 리간드 유도성 프로모터일 수 있다. 일부 경우에, 유도성 프로모터는 RHEOSWITCH® 유전자 스위치와 같은 소분자 리간드-유도성 2 개의 폴리펩티드 엑디손 수용체-기반 유전자 스위치일 수 있다.

[0435] **VIII. 벡터 및 전달 시스템**

[0436] 특정 구현예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 비바이러스 및 바이러스 전달 시스템을 포함하는 임의의 적합한 전달 시스템에 의해 표적 세포에 전달될 수 있다. 일부 구현예에서, 벡터는 miRNA, CAR, 사이토카인, 세포 태그, 또는 이의 임의의 조합을 암호화하는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0437] 특정 경우에, miRNA(들), CAR, 사이토카인, 및/또는 세포 태그는 별개의 벡터에서 발현된다. 다른 측면에서, miRNA(들), CAR, 사이토카인, 및/또는 세포 태그는 하나의 단일 벡터로부터 발현된다. 특정 경우에, CAR 및 miRNA(들)는 별개의 벡터에서 발현된다. 다른 측면에서, miRNA(들), CAR 및 사이토카인은 하나의 단일 벡터로부터 발현된다. 특이적 경우에, 벡터는 렌티바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, 잠자는 숲속의 미녀 트랜스포존 또는 세린 재조합효소 매개 통합을 위한 서열을 함유하는 벡터일 수 있다. 일부 측면에서, 벡터는 플라스미드, 미니-서클 DNA 또는 나노플라스미드이다.

[0438] 특정 구현예에서, 벡터가 플라스미드, 미니-서클 DNA 또는 나노플라스미드인 경우, 플라스미드, 미니-서클 DNA 또는 나노플라스미드는 박테리아 복제 기점을 추가로 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 박테리아 복제 기점은 ColE1 플라스미드로부터 유래될 수 있다. 특정 구현예에서, 박테리아 복제 기점은 서열번호: 579의 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 579와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 579의 보체와 혼성화한다.

[0439] 하나 이상의 miRNA(들) 및 본원에 기재된 CAR 또는 이의 일부의 발현을 평가하기 위해, 세포에 도입될 발현 벡터는 또한 바이러스 벡터 또는 비바이러스 벡터를 통해 형질감염 또는 감염시키려는 세포 집단으로부터 발현 세포의 식별 및 선택을 용이하게 하기 위한 선택가능한 마커 유전자 또는 리포터 유전자 또는 둘 다를 함유할 수 있다. 다른 측면에서, 선택가능한 마커는 DNA의 별개의 조각으로 운반되고 공동-형질감염 절차에 사용될 수 있다. 선택가능한 마커 및 리포터 유전자는 둘 다 숙주 세포에서 발현을 가능하게 하는 적절한 조절 서열과 함께 측면에 있을 수 있다. 유용한 선택가능한 마커는 예를 들어, 네오마이신 내성 유전자(neo) 및 암피실린 내성 유전자 등과 같은 항생제 내성 유전자를 포함한다. 일부 구현예에서, 절두된 표피 성장 인자 수용체(HER1t 또는 HER1t-1) 태그는 선택가능한 마커 유전자로서 사용될 수 있다.

[0440] 리포터 유전자는 잠재적으로 형질감염된 세포를 식별하고 조절 서열의 기능을 평가하는 데 사용될 수 있다. 일반적으로, 리포터 유전자는 수용 유기체 또는 조직에 존재하지 않거나 이에 의해 발현되지 않고 발현이 일부 용이하게 검출가능한 특성, 예를 들어, 효소 활성에 의해 나타나는 폴리펩티드를 암호화하는 유전자이다. 리포터 유전자의 발현은 DNA가 수용 세포로 도입된 후 적합한 시간에 검정된다. 적합한 리포터 유전자는 루시퍼라제, 베타-갈락토시다제, 클로람페니콜 아세틸 트랜스퍼라제, 분비된 알칼리 포스파타제, 또는 녹색 형광 단백질 유전자를 암호화하는 유전자를 포함한다(예를 들어, Ui-Tei 등, FEBS Letters 479: 79-82(2000)). 적합한 발현 시스템은 잘 알려져 있고 알려진 기술을 사용하여 제조되거나 상업적으로 수득될 수 있다. 일반적으로, 리포터 유전자의 가장 높은 발현 수준을 나타내는 최소 5' 측면 영역을 갖는 작제물은 프로모터로서 식별된다. 이러한 프로모터 영역은 리포터 유전자에 연결되고 프로모터-구동된 전사를 조절하는 능력에 대한 제제를 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0441] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바이러스 벡터는 이식유전자의 발현을 구동하는 hEF1A1 프로모터, 전사를 향상시키는 소 성장 호르몬 polyA 서열, 우드척 간염 바이러스 전사후 조절 요소(WPRE), 뿐만 아니라 pFUGW 플라스미드로부터 유래된 LTR 서열을 포함할 수 있다.

[0442] **A. 핵산을 세포로 도입하는 방법**

[0443] 유전자를 세포로 도입하고 발현시키는 방법은 잘 알려져 있다. 발현 벡터의 맥락에서, 벡터는 당업계의 임의의 방법에 의해 숙주 세포, 예를 들어, 포유류, 박테리아, 효모, 또는 곤충 세포로 용이하게 도입될 수 있다. 예를 들어, 발현 벡터는 물리적, 화학적, 또는 생물학적 수단에 의해 숙주 세포로 전달될 수 있다.

[0444] ***1. 물리적 방법***

[0445] 폴리뉴클레오티드를 숙주 세포, 예를 들면 면역 효과기 세포로 도입하기 위한 물리적 방법은 인산칼슘 침전, 리

포펙션, 입자 충격, 미세주사, 전기천공 등을 포함한다. 벡터 및/또는 외인성 핵산을 포함하는 세포를 생산하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, Sambrook 등(Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York(2001))을 참조한다. 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오티드를 숙주 세포로 도입하기 위한 방법은 인산칼슘 형질감염 또는 폴리에틸렌이민(PEI) 형질감염이다. 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오티드를 숙주 세포로 도입하기 위한 방법은 전기천공이다.

[0446] ***a. 전기천공(EP) 완충액***

[0447] 다양한 완충액이 전기천공에 사용될 수 있다. 본원에 개시된 완충액은 이들 완충액이 다른 알려진 전기천공 완충액과 비교하여 더 적은 구성요소를 포함함에도 불구하고, 향상된 형질감염 능력을 포함하여 개선된 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0448] 표 4는 완충제로서 사용되는 상이한 양의 일염기성 및 이염기성 포스페이트를 제공한다. 표 5는 완충제 및 글루코스를 함유하는 완충액 1-20을 제공한다. 표 Z는 완충제 및 만니톨을 함유하는 완충액 21-37을 제공한다. 표 7은 대조군 완충액(Mirus Bio™ Ingenio™ 전기천공 용액, 카탈로그 번호 MIR-50117; 미국 위스콘신주 매디슨 소재 Mirus Bio LLC)("대조군 1")과 비교하여 완충액 1, 2 및 3에 대한 pH, 전도성, 및 삼투압 농도를 제공한다.

[0449] **표 4: 완충제로서 사용되는 상이한 양의 일염기성 및 이염기성 포스페이트**

[0450]

0.2 M NaH_2PO_4(mL)	0.2 M Na_2HPO_4(mL)	pH
92.0	8.0	5.8
90.0	10.0	5.9
87.7	12.3	6.0
85.5	15.0	6.1
81.5	19.5	6.2
77.5	22.5	6.3
73.5	26.5	6.4
68.5	31.5	6.5
62.5	37.5	6.6
56.5	43.5	6.7
51.0	49.0	6.8
45.0	55.0	6.9
39.0	61.0	7.0
33.0	67.0	7.1
28.0	72.0	7.2
23.0	77.0	7.3
19.0	81.0	7.4
16.0	84.0	7.5
13.0	87.0	7.6
10.5	89.5	7.7
8.5	91.5	7.8

[0451] 표 5: 완충액 1 내지 20 - 완충제 및 글루코스

샘플 번호	글루코스 (mM)	HEPES (mM)	Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 (mM)	KCl (mM)	$MgCl_2$ (mM)	DMSO (%)
1	30	5	105	10	20	0
2	31	0	90	5	15	0
3	30	10	90	5	15	0
4	25	10	120	15	25	0
5	30	25	50	2	10.5	5
6	0	5	160	10	10.5	0
7	0	5	160	2	20	5
8	15	25	160	10	20	5
9	30	5	160	2	1	2.5
10	15	15	105	6	10.5	2.5
11	30	25	50	10	1	0
12	30	5	50	6	20	5
13	30	15	160	10	1	5
14	15	5	50	2	1	0
15	0	5	50	10	1	5
16	0	25	50	10	20	2.5
17	30	25	160	2	20	0
18	0	15	50	2	20	0
19	0	25	160	6	1	0
20	0	25	105	2	1	5

[0452]

[0453] 표 6: 완충액 21 내지 37 - 완충제 및 만니톨

샘플 번호	만니톨 (mM)	HEPES (mM)	Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 (mM)	KCl (mM)	$MgCl_2$ (mM)	DMSO (%)
21	5	25	160	6	1	0
22	150	25	50	2	10.5	5
23	5	15	50	2	20	0
24	150	25	50	10	1	0
25	5	25	105	2	1	5
26	77.5	5	50	2	1	0
27	150	5	160	2	1	2.5
28	150	15	160	10	1	5
29	5	5	50	10	1	5
30	150	25	160	2	20	0
31	150	5	105	10	20	0
32	77.5	15	105	6	10.5	2.5
33	77.5	25	160	10	20	5
34	150	5	50	6	20	5
35	5	25	50	10	20	2.5
36	5	5	160	10	10.5	0
37	5	5	160	2	20	5

[0454]

[0455] **표 7: 대조군 1과 비교하여 완충액 1, 2, 및 3의 조성, pH, 전도성, 및 삼투압 농도**

샘플 번호	글루코스 (mM)	HEPES (mM)	Na2HPO4/NaH2PO4 (mM)	KCl (mM)	MgCl2 (mM)	pH	전도성 (ms/cm)	osm (mOsm/kgH20)
1	30	5	105	10	20	7.0	14.3	340
2	31	0	90	5	15	7.1	11.6	280
3	30	10	90	5	15	7.1	12.8	292
대조군 1	X	X				7.3	16.9	575

[0456]

[0457] 일부 구현예에서, 완충액은 물과 같은 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 물은 정제되고/되거나 멸균될 수 있다. 예를 들어, 물은 탈이온화(예를 들어, 용량성 탈이온화 또는 전기탈이온화), 역삼투, 탄소 여과, 미세여과, 한외여과, 및/또는 자외선 멸균에 적용될 수 있다. 일부 구현예에서, 물은 탈이온화된다. 일부 구현예에서, 물은 "주사용수"로 지정된 품질의 것이며; "주사용 멸균수"로도 알려져 있다. 주사용수는 일반적으로 증류 또는 역삼투에 의해 제조된다. 주사용수는 화학적으로 "H_2O"로 지정되고 약 5.0 내지 약 7.0, 바람직하게는 약 5.5의 pH를 갖는 물의 멸균, 비발열성, 무용질 제제이다.

[0458] 일부 구현예에서, 용매는 총 완충액 부피의 부피 기준 0.1% 내지 99.9%를 포함한다. 예를 들어, 용매는 총 완충액 부피의 부피 기준 적어도 약 0.1%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 99.1%를 포함할 수 있다.

[0459] 일부 구현예에서, 완충액은 용질, 예를 들어 당 또는 당으로부터 유래된 유기 화합물, 예를 들어 당 알코올을 포함한다. 완충액이 당을 포함하는 구현예에서, 당은 단당류, 이당류, 및/또는 다당류를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 당은 단당류, 예를 들어 글루코스, 프럭토스, 및/또는 갈락토스를 포함한다. 일부 구현예에서, 당은 이당류, 예를 들어 수크로스, 락토스, 및 말토스를 포함한다. 일부 구현예에서, 당은 다당류, 예를 들어 셀룰로스 또는 전분을 포함한다. 완충액이 당 알코올을 포함하는 구현예에서, 당 알코올은 만니톨, 소르비톨, 크실리톨, 락티톨, 이소말트, 말티톨, 및/또는 수소화 전분 가수분해물(HSH)을 포함할 수 있다.

[0460] 일부 구현예에서, 당은 약 50 밀리몰(mM) 미만의 양으로 존재한다. 예를 들어, 당은 약 45 mM, 40 mM, 35 mM, 30 mM, 25 mM, 20 mM, 15 mM, 10 mM, 또는 5 mM 미만의 양으로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 당은 약 10 mM 내지 약 50 mM, 약 10 mM 내지 약 40 mM, 약 10 mM 내지 약 20 mM, 또는 약 25 mM 내지 약 35 mM 범위의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 당은 약 25mM, 26mM, 27mM, 28mM, 29mM, 30mM, 31mM, 32mM, 33mM, 34mM, 또는 35mM의 양으로 존재한다.

[0461] 일부 구현예에서, 당은 글루코스이다. 이들 구현예에서, 글루코스는 약 50 밀리몰(mM) 미만의 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 글루코스는 약 45 mM, 40 mM, 35 mM, 30 mM, 25 mM, 20 mM, 15 mM, 10 mM, 또는 5 mM 미만의 양으로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 글루코스는 약 10 mM 내지 약 50 mM, 약 10 mM 내지 약 40 mM, 약 10 mM 내지 약 20 mM, 또는 약 25 mM 내지 약 35 mM 범위의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 글루코스는 약 25 mM, 26 mM, 27 mM, 28 mM, 29 mM, 30 mM, 31 mM, 32 mM, 33 mM, 34 mM, 또는 35 mM의 양으로 존재한다. 특정 구현예에서, 글루코스는 약 30 mM 또는 31 mM의 양으로 존재한다.

[0462] 일부 구현예에서, 당은 만니톨이다. 이들 구현예에서, 만니톨은 약 50 밀리몰(mM) 미만의 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 만니톨은 약 45 mM, 40 mM, 35 mM, 30 mM, 25 mM, 20 mM, 15 mM, 10 mM, 또는 5 mM 미만의 양으로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 만니톨은 약 10 mM 내지 약 50 mM, 약 10 mM 내지 약 40 mM, 약 10 mM 내지 약 20 mM, 또는 약 25 mM 내지 약 35 mM 범위의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 만니톨은 약 25 mM, 26 mM, 27 mM, 28 mM, 29 mM, 30 mM, 31 mM, 32 mM, 33 mM, 34 mM, 또는 35 mM의 양으로 존재한다.

[0463] 일부 구현예에서, EP 완충액은 하나 이상의 염화물 염, 예를 들어 염화칼륨(KCl) 및/또는 염화마그네슘($MgCl_2$)을 포함한다. 일부 구현예에서, 완충액은 하나 이상의 완충제, 예를 들어, Na_2HPO_4, NaH_2PO_4, 또는 Na_2HPO_4/NaH_2PO_4를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 완충액은 HEPES 및/또는 DMSO 중 하나 이상을 추가로 포함한다. 다른 구현예에서, 완충액은 상업적인 전기천공(EP) 완충액에서 통상적으로 발견되는 하나 이상의 완충제를 구체적으로 제외한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 완충액은 DMSO 및/또는 HEPES 중 하나 또는 둘 다를 제외한다.

[0464] 일부 구현예에서, 완충액은 물(H_2O), 글루코스, KCl, $MgCl_2$, 및 Na_2HPO_4/NaH_2PO_4를 포함한다. 일부 구현예에서, 완충액은 물(H_2O), 글루코스, KCl, $MgCl_2$, Na_2HPO_4/NaH_2PO_4, 및 HEPES를 포함한다. 다른 구현예에서, 완충액은 물(H_2O), 글루코스, KCl, $MgCl_2$, Na_2HPO_4/NaH_2PO_4, HEPES, 및 DMSO를 포함한다.

[0465] 일부 구현예에서, 완충액은 물(H_2O), 글루코스, KCl, $MgCl_2$, 및 Na_2HPO_4/NaH_2PO_4로 본질적으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 완충액은 물(H_2O), 글루코스, KCl, $MgCl_2$, Na_2HPO_4/NaH_2PO_4, 및 HEPES로 본질적으로 이루어진다. 다른 구현예에서, 완충액은 물(H_2O), 글루코스, KCl, $MgCl_2$, Na_2HPO_4/NaH_2PO_4, HEPES, 및 DMSO로 본질적으로 이루어진다.

[0466] 일부 구현예에서, 완충액은 물(H_2O), 글루코스, KCl, $MgCl_2$, 및 Na_2HPO_4/NaH_2PO_4로 이루어진다. 일부 구현예에서, 완충액은 물(H_2O), 글루코스, KCl, $MgCl_2$, Na_2HPO_4/NaH_2PO_4, 및 HEPES로 이루어진다. 다른 구현예에서, 완충액은 물(H_2O), 글루코스, KCl, $MgCl_2$, Na_2HPO_4/NaH_2PO_4, HEPES, 및 DMSO로 이루어진다.

[0467] 일부 구현예에서, 완충제는 약 6.0 내지 8.0, 6.5 내지 8.0, 7.0 내지 8.0, 7.5 내지 8.0, 6.0 내지 7.5, 6.0 내지 7.0, 6.0 내지 6.5, 6.5 내지 7.5, 또는 6.5 내지 7.0 범위의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 완충제는 약 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7., 7.8, 7.9, 또는 8.0의 pH를 갖는다.

[0468] 일부 구현예에서, 하나 이상의 완충제를 포함하는 완충액은 약 6.0 내지 8.0, 6.5 내지 8.0, 7.0 내지 8.0, 7.5 내지 8.0, 6.0 내지 7.5, 6.0 내지 7.0, 6.0 내지 6.5, 6.5 내지 7.5, 또는 6.5 내지 7.0 범위의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 완충액은 약 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7., 7.8, 7.9, 또는 8.0의 pH를 갖는다.

[0469] 일부 구현예에서, 완충액은 Na_2HPO_4 및/또는 NaH_2PO_4 중 하나 또는 둘 다를 포함한다. 완충액이 두 완충제를 포함하는 구현예에서, 2 개(즉, Na_2HPO_4/NaH_2PO_4)의 비율은 약 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 또는 2:3일 수 있다. 일부 구현예에서, Na_2HPO_4/NaH_2PO_4의 비율은 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 또는 7.9의 pH를 갖는다.

[0470] 일부 구현예에서, Na_2HPO_4 및 NaH_2PO_4의 혼합물("Na_2HPO_4/NaH_2PO_4" 또는 "인산나트륨"으로도 언급됨)은 약 50 mM 내지 160 mM, 60 mM 내지 150 mM, 70 mM 내지 140 mM, 75 mM 내지 130 mM, 80 mM 내지 125 mM, 90 mM 내지 125 mM, 90 mM 내지 120 mM, 90 mM 내지 115 mM, 또는 90 mM 내지 105 mM 범위의 양으로 완충액에 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, Na_2HPO_4/NaH_2PO_4는 적어도 50 mM, 60 mM, 70 mM, 80 mM, 90 mM, 또는 100 mM의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, Na_2HPO_4/NaH_2PO_4는 80 mM, 81 mM, 82 mM, 83 mM, 84 mM, 85 mM, 86 mM, 87 mM, 88 mM, 89 mM, 90 mM, 91 mM, 92 mM, 93 mM, 94 mM, 95 mM, 96 mM, 97 mM, 98 mM, 99 mM, 100 mM, 101 mM, 102 mM, 103 mM, 104 mM, 105 mM, 106 mM, 107 mM, 108 mM, 109 mM, 110 mM, 111 mM, 112 mM, 113 mM, 114 mM, 115 mM, 116 mM, 117 mM, 118 mM, 119 mM, 또는 120 mM의 양으로 존재한다. 특정 구현예에서, Na_2HPO_4/NaH_2PO_4는 90 mM 또는 105 mM의 양으로 존재한다.

[0471] 완충액이 KCl을 포함하는 구현예에서, KCl은 약 30 mM 미만의 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, KCl은 약 25 mM, 20 mM, 15 mM, 10 mM, 또는 5 mM 미만의 양으로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, KCl은 약 1 mM 내지 약 30 mM, 약 2 mM 내지 약 25 mM, 약 3 mM 내지 약 20 mM, 약 4 mM 내지 약 15 mM, 약 5 mM 내지 약 10 mM, 또는 약 5 mM 내지 약 15 mM 범위의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, KCl은 약 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 또는 15mM의 양으로 존재한다. 특정 구현예에서, KCl은 약 5 mM 또는 10 mM의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, KCl은 약 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 또는 7.9의 pH를 갖는다.

[0472] 완충액이 $MgCl_2$를 포함하는 구현예에서, $MgCl_2$는 약 50 mM 미만의 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, $MgCl_2$는 약 45 mM, 35 mM, 30 mM 25 mM, 20 mM, 15 mM, 10 mM, 또는 5 mM 미만의 양으로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, $MgCl_2$는 약 5 mM 내지 약 50 mM, 약 6 mM 내지 약 45 mM, 약 7 mM 내지 약 40 mM, 약 8 mM 내지 약 35 mM, 약 9 mM 내지 약 30 mM, 약 10 mM 내지 약 25 mM, 또는 약 15 mM 내지 약 25 mM 범위의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, $MgCl_2$는 약 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 15 mM, 16

mM, 17 mM, 18 mM, 19 mM, 20 mM, 21 mM, 22 mM, 23 mM, 24 mM, 25mM, 26 mM, 27 mM, 28 mM, 29 mM, 또는 30 mM의 양으로 존재한다. 특정 구현예에서, $MgCl_2$는 약 15 mM 또는 20 mM의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, $MgCl_2$는 약 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 또는 7.9의 pH를 갖는다.

[0473] 완충액이 HEPES를 포함하는 구현예에서, HEPES는 약 30 mM 미만의 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, HEPES는 약 25 mM, 20 mM, 15 mM, 10 mM, 5 mM, 4 mM, 3 mM, 2 mM, 1 mM, 0.5 mM, 또는 0.1 mM 미만의 양으로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, HEPES는 약 1 mM 내지 약 30 mM, 약 2 mM 내지 약 25 mM, 약 3 mM 내지 약 20 mM, 약 4 mM 내지 약 15 mM, 약 5 mM 내지 약 10 mM 범위의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, HEPES는 약 0.1 mM, 0.5 mM, 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM, 5 mM, 6 mM, 7 mM, 8 mM, 9 mM, 10 mM, 11 mM, 12 mM, 13 mM, 14 mM, 또는 15mM의 양으로 존재한다. 특정 구현예에서, HEPES는 0 mM, 5 mM, 또는 10 mM의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, HEPES는 약 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 또는 7.9의 pH를 갖는다.

[0474] 완충액이 DMSO를 포함하는 구현예에서, DMSO는 총 완충액 부피의 부피 기준 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 또는 0.1% 이하의 양으로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, DMSO는 총 완충액 부피의 부피 기준 약 0% 내지 약 2.5%로 존재한다. 일부 구현예에서, DMSO는 총 완충액 부피의 부피 기준 약 0.1% 내지 5%, 1% 내지 5 %, 2% 내지 5%, 3% 내지 5%, 또는 4% 내지 5% 범위의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, DMSO는 약 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 또는 7.9의 pH를 갖는다. 다른 구현예에서, DMSO는 완충액에 전혀 포함되지 않는다.

[0475] 특정 구현예에서, 완충액은 50 mM 이하의 양의 당; 25 mM 이하의 양의 HEPES; 160 mM 이하의 양의 Na_2HPO_4/NaH_2PO_4; 10 mM 이하의 양의 KCl; 20 mM 이하의 양의 $MgCl_2$; 및 총 완충액 부피의 부피 기준 5% 이하의 양의 DMSO를 포함한다. 이들 구현예 중 일부에서, 당은 단당류 및/또는 당 알코올을 포함할 수 있다. 이들 구현예 중 일부에서, 당은 만니톨 및/또는 글루코스이다. 이들 구현예 중 일부에서, 당은 글루코스이다. 일부 구현예에서, 완충액은 DMSO를 포함하지 않는다.

[0476] 특정 구현예에서, 완충액은 적어도 약 15 mM의 양의 당; 25 mM 이하의 양의 HEPES; 적어도 약 90 mM의 양의 Na_2HPO_4/NaH_2PO_4; 적어도 약 2 mM의 양의 KCl; 적어도 15 mM의 양의 $MgCl_2$; 및 총 완충액 부피의 부피 기준 5% 이하의 DMSO를 포함한다. 이들 구현예 중 일부에서, 당은 단당류 및/또는 당 알코올을 포함할 수 있다. 이들 구현예 중 일부에서, 당은 만니톨 및/또는 글루코스이다. 이들 구현예 중 일부에서, 당은 글루코스이다. 일부 구현예에서, 완충액은 DMSO를 포함하지 않는다.

[0477] 특정 구현예에서, 완충액은 약 15 mM 내지 약 35 mM 범위의 양의 당; 약 5 mM 내지 약 10 mM 범위의 양의 KCl; 약 10.5 mM 내지 약 20 mM 범위의 양의 $MgCl_2$; 약 90 mM 내지 약 105 mM 범위의 양의 Na_2HPO_4/NaH_2PO_4; 25 mM 이하의 양의 HEPES; 및 총 완충액 부피의 부피 기준 5% 이하의 양의 DMSO를 포함한다. 이들 구현예 중 일부에서, 당은 단당류 및/또는 당 알코올을 포함할 수 있다. 이들 구현예 중 일부에서, 당은 만니톨 및/또는 글루코스이다. 이들 구현예 중 일부에서, 당은 글루코스이다. 일부 구현예에서, 완충액은 DMSO를 포함하지 않는다.

[0478] 특정 구현예에서, 완충액은 약 15 mM의 양의 글루코스; 약 6 mM의 양의 KCl; 약 10.5 mM의 양의 $MgCl_2$ 약 105 mM의 양의 Na_2HPO_4/NaH_2PO_4; 약 15 mM 범위의 양의 HEPES; 및 총 완충액 부피의 부피 기준 약 2.5%의 양의 DMSO를 포함한다.

[0479] 특정 구현예에서, 완충액은 약 30 mM의 양의 글루코스; 약 10 mM의 양의 KCl; 약 20 mM의 양의 $MgCl_2$; 약 105 mM의 양의 Na_2HPO_4/NaH_2PO_4; 및 약 5 mM의 양의 HEPES를 포함한다. 일부 구현예에서, DMSO는 완충액으로부터 구체적으로 제외된다.

[0480] 특정 구현예에서, 완충액은 약 31 mM의 양의 글루코스; 약 5 mM의 양의 KCl; 및 약 15 mM의 양의 $MgCl_2$; 및 약 90 mM의 양의 Na_2HPO_4/NaH_2PO_4를 포함한다. 일부 구현예에서, HEPES 및 DMSO 중 하나 이상은 완충액으로부터 구체적으로 제외된다.

[0481] 특정 구현예에서, 완충액은 약 30 mM의 양의 글루코스; 약 5 mM의 양의 KCl; 및 약 15 mM의 양의 $MgCl_2$; 약 90

mM의 양의 Na_2HPO_4/NaH_2PO_4; 및 약 10 mM의 양의 HEPES를 포함한다. 일부 구현예에서, DMSO는 완충액으로부터 구체적으로 제외된다.

[0482] 특정 구현예에서, 완충액은 약 25 mM의 양의 글루코스; 약 15 mM의 양의 KCl; 및 약 25 mM의 양의 $MgCl_2$; 약 120 mM의 양의 Na_2HPO_4/NaH_2PO_4; 및 약 10 mM의 양의 HEPES를 포함한다. 일부 구현예에서, DMSO는 완충액으로부터 구체적으로 제외된다.

[0483] 특정 구현예에서, 완충액의 pH는 조정될 수 있다. 일부 구현예에서, 완충액은 6.5 내지 8의 pH로 조정된다. 일부 구현예에서, 완충액은 약 7.0 내지 7.6의 pH로 조정된다. 일부 구현예에서, 완충액은 약 6.9 내지 7.2, 또는 약 7.0 내지 7.1의 pH로 조정된다. 일부 구현예에서, 완충액은 약 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 또는 8.0의 pH로 조정된다. 특정 구현예에서, 완충액은 약 7.0 또는 7.1의 pH로 조정된다.

[0484] 특정 구현예에서, 완충액의 전도성은 약 7.0 ms/cm 내지 약 16.0 ms/cm, 약 9.0 ms/cm 내지 약 16.0 ms/cm, 약 11.0 ms/cm 내지 약 16.0 ms/cm, 또는 약 13.0 ms/cm 내지 약 16.0 ms/cm이다. 일부 구현예에서, 완충액의 전도성은 약 7.0 ms/cm 내지 약 15.0 ms/cm, 약 9.0 ms/cm 내지 약 15.0 ms/cm, 약 11.0 ms/cm 내지 약 15.0 ms/cm, 또는 약 13.0 ms/cm 내지 약 15.0 ms/cm이다. 일부 구현예에서, 완충액의 전도성은 약 7.0 ms/cm, 약 7.1 ms/cm, 약 7.2 ms/cm, 약 7.3 ms/cm, 약 7.4 ms/cm, 약 7.5 ms/cm, 약 7.6 ms/cm, 약 7.7 ms/cm, 약 7.8 ms/cm, 약 7.9 ms/cm, 약 8.0 ms/cm, 약 8.1 ms/cm, 약 8.2 ms/cm, 약 8.3 ms/cm, 약 8.4 ms/cm, 약 8.5 ms/cm, 약 8.6 ms/cm, 약 8.7 ms/cm, 약 8.8 ms/cm, 약 8.9 ms/cm, 약 9.0 ms/cm, 약 9.1 ms/cm, 약 9.2 ms/cm, 약 9.3 ms/cm, 약 9.4 ms/cm, 약 9.5 ms/cm, 약 9.6 ms/cm, 약 9.7 ms/cm, 약 9.8 ms/cm, 약 9.9 ms/cm, 약 10.0 ms/cm, 약 10.1 ms/cm, 약 10.2 ms/cm, 약 10.3 ms/cm, 약 10.4 ms/cm, 약 10.5 ms/cm, 약 10.6 ms/cm, 약 10.7 ms/cm, 약 10.8 ms/cm, 약 10.9 ms/cm, 약 11.0 ms/cm, 약 11.1 ms/cm, 약 11.2 ms/cm, 약 11.3 ms/cm, 약 11.4 ms/cm, 약 11.5 ms/cm, 약 11.6 ms/cm, 약 11.7 ms/cm, 약 11.8 ms/cm, 약 11.9 ms/cm, 약 12.0 ms/cm, 약 12.1 ms/cm, 약 12.2 ms/cm, 약 12.3 ms/cm, 약 12.4 ms/cm, 약 12.5 ms/cm, 약 12.6 ms/cm, 약 12.7 ms/cm, 약 12.8 ms/cm, 약 12.9 ms/cm, 약 13.0 ms/cm, 약 13.1 ms/cm, 약 13.2 ms/cm, 약 13.3 ms/cm, 약 13.4 ms/cm, 약 13.5 ms/cm, 약 13.6 ms/cm, 약 13.7 ms/cm, 약 13.8 ms/cm, 약 13.9 ms/cm, 약 14.0 ms/cm, 약 14.1 ms/cm, 약 14.2 ms/cm, 약 14.3 ms/cm, 약 14.4 ms/cm, 약 14.5 ms/cm, 약 14.6 ms/cm, 약 14.7 ms/cm, 약 14.8 ms/cm, 약 14.9 ms/cm, 약 15.0 ms/cm, 약 15.1 ms/cm, 약 15.2 ms/cm, 약 15.3 ms/cm, 약 15.4 ms/cm, 약 15.5 ms/cm, 약 15.6 ms/cm, 약 15.7 ms/cm, 약 15.8 ms/cm, 약 15.9 ms/cm, 또는 약 16.0 ms/cm이다. 특정 구현예에서, 완충액의 전도성은 약 11.6, 12.8, 또는 14.3이다.

[0485] 일부 구현예에서, 완충액의 삼투압 농도는 형질감염되는 세포의 삼투압 농도(즉, "세포내 삼투압 농도"로도 알려짐)보다 적다. 일부 구현예에서, 완충액의 삼투압 농도는 약 250 mOsm/kg H_2O 내지 약 1255 mOsm/kg H_2O, 약 250 mOsm/kg H_2O 내지 약 1100 mOsm/kg H_2O, 약 250 mOsm/kg H_2O 내지 약 900 mOsm/kg H_2O, 약 250 mOsm/kg H_2O 내지 약 700 mOsm/kg H_2O, 약 250 mOsm/kg H_2O 내지 약 500 mOsm/kg H_2O, 약 250 mOsm/kg H_2O 내지 약 400 mOsm/kg H_2O, 또는 약 250 mOsm/kg H_2O 내지 약 360 mOsm/kg H_2O 범위이다. 일부 구현예에서, 삼투압 농도는 약 360 mOsm/kg H_2O 내지 약 1255 mOsm/kg H_2O, 약 360 mOsm/kg H_2O 내지 약 1100 mOsm/kg H_2O, 약 360 mOsm/kg H_2O 내지 약 900 mOsm/kg H_2O, 약 360 mOsm/kg H_2O 내지 약 700 mOsm/kg H_2O, 약 360 mOsm/kg H_2O 내지 약 500 mOsm/kg H_2O, 약 360 mOsm/kg H_2O 내지 약 400 mOsm/kg H_2O이다. 일부 구현예에서, 삼투압 농도는 약 250 mOsm/kg H_2O, 255 mOsm/kg H_2O, 260 mOsm/kg H_2O, 270 mOsm/kg H_2O, 275 mOsm/kg H_2O, 약 280 mOsm/kg H_2O, 약 285 mOsm/kg H_2O, 약 290 mOsm/kg H_2O, 약 300 mOsm/kg H_2O, 약 305 mOsm/kg H_2O, 약 310 mOsm/kg H_2O, 약 315 mOsm/kg H_2O, 약 320 mOsm/kg H_2O, 약 325 mOsm/kg H_2O, 약 330 mOsm/kg H_2O, 약 335 mOsm/kg H_2O, 약 340 mOsm/kg H_2O, 약 345 mOsm/kg H_2O, 약 350 mOsm/kg H_2O, 약 355 mOsm/kg H_2O, 약 360 mOsm/kg H_2O, 약 365 mOsm/kg H_2O, 약 370 mOsm/kg H_2O, 약 375 mOsm/kg H_2O, 약 380 mOsm/kg H_2O, 약 385 mOsm/kg H_2O, 약 390 mOsm/kg H_2O, 약 395 mOsm/kg H_2O, 또는 약 400 mOsm/kg H_2O이다. 특정 구현예에서, 삼투압 농도는 약 280 mOsm/kg H_2O, 약 292 mOsm/kg H_2O, 약 340 mOsm/kg H_2O, 또는 약 362 mOsm/kg H_2O이다.

[0486] 일부 구현예에서, 완충액은 표 5 및 6에 제시된 예시적인 완충액 중 하나 이상으로부터 선택된다. 특정 구현예

에서, 완충액은 완충액 1, 완충액 2, 또는 완충액 3으로부터 선택된다.

[0487] 일부 구현예에서, 본 발명의 완충액은 UltraPorator™ 전기천공 장치 및 카트리지(또는, 카세트)와 함께 사용되며; PCT/US20/59984(2020년 11월 11일 출원) 및 미국 특허 출원 일련 번호 17/095,028(2020년 11월 11일 출원)을 참조한다. 이 장치는 다양한 유전자 및 세포 요법을 위한 신속한 제조가 가능하도록 설계된다. UltraPorator™은 단일 작동으로 다량의 세포의 전기천공을 위한 고처리량 반폐쇄 전기천공 시스템이다. UltraPorator™ 시스템은 처리 시간 및 오염 위험을 유의하게 감소시킴으로써 현재 전기천공 장치보다 발전한 것이다. 예를 들어, UltraPorator는 생체내에서 암 항원을 표적하도록 재프로그램화된 T-세포의 UltraCAR-T™ 제조에서와 같은 탈중앙화된 키메라 항원 수용체(CAR) T-세포 제조를 위한 확장 및 상용화 해결책으로서 활용될 수 있다.

[0488] 본 발명의 완충액은 놀랍게도 전기천공이 UltraPorator™ 전기천공 장치 및/또는 카트리지(또는, 카세트)에서 완충액을 사용하여 수행될 때 높은 세포 형질감염 효율을 생성하는 데 효과적이며; PCT/US20/59984(2020년 11월 11일 출원) 및 미국 특허 출원 일련 번호 17/095,028을 참조한다.

[0489] ***b. EP 완충액을 활용하는 방법 및 이러한 방법을 사용하여 생산된 재조합 세포***

[0490] 본 발명의 또 다른 측면에서, 생물학적 활성 물질(예를 들어, DNA 또는 RNA)을 전류(즉, 전기천공)을 통해 세포로 도입하기 위해 본 발명에 따른 완충액을 활용하는 방법이 제공된다. 방법은 인간으로부터 수득된 세포와 함께 외인성 생물학적 물질을 본 발명의 완충액으로 조합함으로써 현탁액을 형성한 다음, 현탁액에 전압 펄스 형태의 전류를 인가하여, 생물학적 물질을 세포로 도입하는 것을 용이하게 하는 것을 포함한다.

[0491] 특정 구현예에서, 전압 펄스는 최대 1 내지 10 kV*cm-1의 전계 강도 및 5 내지 250 μs의 지속시간 및 적어도 2 A*cm-2의 전류 밀도를 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 전압 펄스는 생물학적 활성 물질(예를 들어, DNA)이 동물 및 인간 세포의 세포 핵으로 직접 형질감염되게 한다. 특정 구현예에서, 2 내지 14 A*cm-2, 바람직하게는 최대 5 A*cm-2의 전류 밀도, 및 1 내지 100 ms의 지속시간을 갖는, 중단 없이 전압 펄스를 따르는 전류 흐름이 또한 인가될 수 있다.

[0492] 본 발명에 따른 방법을 사용하여, 생물학적 활성 물질을 동물 세포의 핵을 포함하는 세포로 형질감염시키는 것은 최적화될 수 있다. 이 경우, 생물학적 활성 물질(예를 들어, 핵산, 폴리펩티드 등)은 휴지기 또는 분열중인 동물 세포로 고효율로 도입될 수 있다.

[0493] 일부 구현예에서, 세포는 10 분 미만 동안 완충액에 노출된다. 예를 들어, 세포는 9 분 미만, 8 분 미만, 7 분 미만, 6 분 미만, 5 분 미만, 4 분 미만, 3 분 미만, 2 분 미만, 또는 1 분 미만 동안 완충액에 노출될 수 있다.

[0494] 일부 구현예에서, 방법은 생물학적 활성 물질을 1차 인간 혈액 세포, 인간 혈액의 만능 전구체 세포, 뿐만 아니라 1차 인간 섬유아세포 및 내피 세포로 도입하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, 세포는 인간 혈액 세포, 예를 들어 면역 세포이다. 특정 구현예에서, 면역 세포는 호중구, 호산구, 호염구, 비만 세포, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포, 및 림프구(B 세포 및 T 세포), 또는 이의 일부 조합이다. 일부 구현예에서, 림프구는 T-세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 환자로부터 수득된다.

[0495] 일부 구현예에서, 생물학적 물질은 핵산, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 효소, RNP, 또는 이의 일부 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 생물학적 물질은 세포에 대해 이종이다. 일부 구현예에서, 생물학적 물질은 부분적으로 또는 완전히 합성적이다.

[0496] 일부 구현예에서, 핵산은 DNA 또는 RNA로부터 선택된다. 일부 구현예에서, DNA는 cDNA를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, RNA는 mRNA, tRNA, rtRNA, lncRNA, sRNA, 또는 이의 조합을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산은 재조합 핵산이다. 일부 구현예에서, 펩티드는 폴리펩티드, 단백질, 효소, 항체, 항체 단편, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 펩티드는 재조합이다.

[0497] 본 발명의 완충액을 활용하는 방법은 특히 다른 전기천공 완충액을 활용하는 방법과 비교하여 바람직하게는 높은 형질감염 수율을 초래한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 완충액을 이용한 형질감염 수율은 대조군(선행 기술) 완충액을 이용한 형질감염 수율의 적어도 약 1.1 배이다. 예를 들어, 본 발명의 완충액을 이용한 형질감염 수율은 대조군(선행 기술) 완충액의 수율보다 약 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 2.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 또는 5.0 배 더 높을 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 완충액

을 이용한 형질감염 수율은 대조군(선행 기술) 완충액의 수율보다 5 배 초과, 예컨대 6, 7, 8, 9, 또는 10 배 더 높을 수 있다. 특정 구현예에서, 본 발명의 완충액을 이용한 형질감염 수율은 대조군(선행 기술) 완충액의 수율보다 1.35, 1.41, 1.46, 1.97, 1.98, 2.05, 2.12, 2.40, 또는 2.44 배 더 높다.

[0498] 본 발명의 완충액을 활용하는 방법은 특히 다른 전기천공 완충액을 활용하는 방법과 비교하여 바람직하게는 높은 형질감염된 세포 회수 수율을 초래한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 완충액을 이용한 형질감염된 세포 회수 수율은 대조군(선행 기술) 완충액을 이용한 형질감염된 세포 회수 수율의 적어도 약 1.1 배이다. 예를 들어, 본 발명의 완충액을 이용한 형질감염된 세포 회수 수율은 대조군(선행 기술) 완충액의 수율보다 약 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 2.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 또는 5.0 배 더 높을 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 완충액을 이용한 형질감염된 세포 회수 수율은 대조군(선행 기술) 완충액의 수율보다 5 배 더 높을 수 있다. 특정 구현예에서, 본 발명의 완충액을 이용한 형질감염된 세포 회수 수율은 대조군(선행 기술) 완충액의 수율보다 1.53, 1.66, 1.72, 1.80, 2.06, 2.17, 2.23, 2.34, 또는 2.61 배 더 높을 수 있다.

[0499] 본 발명의 또 다른 측면에서, 재조합 세포가 제공된다. 일부 구현예에서, 재조합 면역 세포는 본 발명의 방법을 사용하여 생산된다. 특정 구현예에서, 재조합 면역 세포는 변형된 T-세포이다. 일부 구현예에서, 변형된 T-세포는 키메라 항원 수용체(CAR) T-세포이다. 일부 구현예에서, CAR-T 세포는 치료 목적을 위해 환자에게 투여된다.

[0500] ***c. 전기천공 장치 및 그들의 사용 방법***

[0501] 예시적인 전기천공 장치는 전기천공 공정 동안 완충액 및 세포를 저장하도록 구성된 하나 이상의 챔버; 각각의 전계가 하나의 챔버에 상응하는, 전기천공 공정 동안 하나 이상의 챔버 내에서 전계를 생성하도록 구성된 전극의 하나 이상의 쌍; 및 전기천공 공정 후 세포 수집 공정 동안 세포를 수송하도록 구성된 유동 채널을 포함한다.

[0502] 일부 구현예에서, 장치는 1 개의 챔버, 2 개의 챔버, 3 개의 챔버, 4 개의 챔버, 5 개의 챔버, 6 개의 챔버, 7 개의 챔버, 8 개의 챔버, 9 개의 챔버, 10 개의 챔버, 또는 10 개 이상의 챔버를 포함한다. 특정 구현예에서, 장치는 연속 유동 또는 미세유체 시스템을 활용한다.

[0503] 일부 구현예에서, 전기천공 장치는 수집 공정 동안 액체 매질을 유동 채널로부터 챔버 중 적어도 하나로 펌핑하기 위한 펌프를 추가로 포함하며, 여기서 액체 매질은 유입 포트에서 수득된다. 일부 구현예에서, 펌프는 하나 이상의 챔버를 유동 채널에 연결하는 밸브 또는 밸브들을 포함한다. 일부 구현예에서, 밸브 또는 밸브들은 하나씩 개방된다. 일부 구현예에서, 밸브 또는 밸브들은 유체의 한방향 흐름만 허용한다. 일부 구현예에서, 각 밸브는 하나의 챔버에 상응한다. 일부 구현예에서, 챔버 밸브에 상응하는 각각의 밸브는 핀치-밸브(pinch-valve) 또는 핀치형 밸브이다. 일부 구현예에서, 각각의 밸브는 스프링 운동, 레버 운동, 또는 피스톤 운동을 사용하여 작동한다.

[0504] 일부 구현예에서, 하나 이상의 챔버는 주어진 챔버를 포함하며; 전극 쌍의 각각의 전극은 주어진 챔버의 반대편에 위치하고; 전극 쌍의 각각의 전극은 주어진 챔버의 내부의 내부 부분 및 주어진 챔버에 외부인 외부 부분을 둘 다 포함한다.

[0505] 일부 구현예에서, 전기천공 장치는 유입 포트; 유출 포트; 및 유입 포트 및 유출 포트를 유동 채널에 연결하는 하나 이상의 측면 유동 채널을 추가로 포함한다.

[0506] 일부 구현예에서, 전기천공 장치는 수집 공정 동안 액체 매질을 유동 채널로부터 챔버 중 적어도 하나로 펌핑하기 위한 펌프를 추가로 포함하며, 여기서 액체 매질은 유입 포트에서 수득된다.

[0507] 일부 구현예에서, 전기천공 장치는 하나 이상의 챔버로 이어지는 하나 이상의 개구부를 포함하는 표면; 및 개구부 아래에서 챔버 사이의 공기유동을 연결하는 공기유동 채널을 추가로 포함한다.

[0508] 일부 구현예에서, 전기천공 장치는 공기유동 채널을 전기천공 장치의 외부에 연결하는 통풍구 또는 공기 필터를 추가로 포함한다.

[0509] 일부 구현예에서, 전기천공 장치는 하나 이상의 개구부를 덮도록 구성된 밀봉 물질(seal)을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 전기천공 장치에서 각각의 챔버는 각각의 밸브(들)을 향해 좁아지는 형상을 포함한다. 일부 구현예에서, 전기천공 장치는 한 쌍의 전극을 추가로 포함하며 여기서 전극 쌍의 각각의 전극은 각 챔버의 반대편에 위치한다. 전극 쌍의 2 개의 전극 사이의 거리는 "간격 거리(gap distance)" 또는 "분리 거리(separation

distance)"로 언급된다. 이 거리는 챔버의 너비에 걸쳐 있다.

[0510] 일부 구현예에서, 하나 이상의 챔버 각각은 약 0.1 mm 내지 약 20 mm, 약 0.5 mm 내지 약 10 mm, 약 1 mm 내지 약 7 mm, 또는 약 1 mm 내지 약 4 mm의 간격 거리를 포함한다. 일부 구현예에서, 간격 거리는 약 0.5 mm, 1.0 mm, 1.5 mm, 2.0 mm, 2.5 mm, 3.0 mm, 3.5 mm, 4.0 mm, 4.5 mm, 5.0 mm, 5.5 mm, 6.0 mm, 6.5 mm, 7.0 mm, 7.5 mm, 또는 8.0 mm이다. 일부 구현예에서, 약 2.5 mm, 2.6 mm, 2.7 mm, 2.8 mm, 2.9 mm, 3.0 mm, 3.1 mm, 3.2 mm, 3.3 mm, 3.4 mm, 3.5 mm, 3.6 mm, 3.7 mm, 3.8 mm, 3.9 mm, 또는 4.0 mm의 간격 거리. 일부 구현예에서, 간격 거리는 약 4 mm 미만, 약 3.5 mm 미만, 약 3.0 mm 미만, 약 2.5 mm 미만, 약 2.0 mm 미만, 약 1.5 mm 미만, 또는 약 1.0 mm 미만이다. 일부 구현예에서, 약 4.0 mm 미만의 간격 거리는 본원에 제공된 완충액의 전기천공 성능을 개선한다.

[0511] 일부 구현예에서, 전기천공 장치의 한 쌍의 전극의 각각의 전극은 주어진 챔버 내부의 내부 부분; 및 주어진 챔버에 외부인 외부 부분을 포함하며, 여기서 전극의 각 쌍은 전기 회로에 연결되도록 구성된다. 일부 구현예에서, 주어진 챔버 내부의 내부 부분은 타원형 면을 가지며 금 코팅을 포함한다.

[0512] 일부 구현예에서, 전기천공 장치의 각각의 챔버는 적어도 약 50 μL, 적어도 약 100 μL, 적어도 약 150 적어도 약 μL, 적어도 약 200 μL, 적어도 약 250 μL, 적어도 약 300 μL, 적어도 약 350 μL, 적어도 약 400 μL, 적어도 약 450 μL, 적어도 약 150 μL, 적어도 약 500 μL, 적어도 약 550 μL, 적어도 약 600 μL, 적어도 약 650 μL, 적어도 약 700 μL, 적어도 약 750 μL, 적어도 약 800 μL, 적어도 약 850 μL, 적어도 약 900 μL, 적어도 약 950 μL, 또는 적어도 약 1000 μL(1.0 mL)의 부피를 저장하도록 구성된다.

[0513] 일부 구현예에서, 전기천공 장치의 챔버는 조합하여 전기천공을 위한 액체 현탁액에 적어도 약 500 μL, 적어도 약 1.0 mL, 적어도 약 1.2 mL, 적어도 약 1.4 mL, 적어도 약 1.6 mL, 적어도 약 1.8 mL, 적어도 약 2.0 mL, 적어도 약 2.2 mL, 적어도 약 2.4 mL, 적어도 약 2.6 mL, 적어도 약 2.8 mL, 적어도 약 3.0 mL, 적어도 약 3.2 mL, 적어도 약 3.4 mL, 적어도 약 3.6 mL, 적어도 약 3.8 mL, 적어도 약 4.0 mL, 적어도 약 4.2 mL, 적어도 약 4.4 mL, 적어도 약 4.6 mL, 적어도 약 4.8 mL, 적어도 약 5.0 mL, 적어도 약 5.2 mL, 적어도 약 5.4 mL, 적어도 약 5.6 mL, 적어도 약 5.8 mL, 적어도 약 6.0 mL, 적어도 약 6.2 mL, 적어도 약 6.4 mL, 적어도 약 6.6 mL, 적어도 약 6.8 mL, 또는 적어도 약 7.0 mL의 세포를 저장하도록 구성된다.

[0514] 일부 구현예에서, 전기천공 공정에 수반되는 세포는 적어도 $1x10^8$ 개 세포, 적어도 $2x10^8$ 개 세포, 적어도 $3x10^8$ 개 세포, 적어도 $4x10^8$ 개 세포, 적어도 $5x10^8$ 개 세포, 적어도 $6x10^8$ 개 세포, 적어도 $7x10^8$ 개 세포, 적어도 $8x10^8$ 개 세포, 적어도 $9x10^8$ 개 세포, 적어도 $1x10^9$ 개 세포, 적어도 $2x10^9$ 개 세포, 적어도 $3x10^9$ 개 세포, 적어도 $4x10^9$ 개 세포, 적어도 $5x10^9$ 개 세포, 적어도 $6x10^9$ 개 세포, 적어도 $7x10^9$ 개 세포, 적어도 $8x10^9$ 개 세포, 적어도 $9x10^9$ 개 세포, 적어도 $1x10^{10}$ 개 세포, 적어도 $2x10^{10}$ 개 세포, 적어도 $3x10^{10}$ 개 세포, 적어도 $4x10^{10}$ 개 세포, 적어도 $5x10^{10}$ 개 세포, 적어도 $6x10^{10}$ 개 세포, 적어도 $7x10^{10}$ 개 세포, 적어도 $8x10^{10}$ 개 세포, 적어도 $9x10^{10}$ 개 세포, 적어도 $1x10^{11}$ 개 세포, 적어도 $2x10^{11}$ 개 세포, 적어도 $3x10^{11}$ 개 세포, 적어도 $4x10^{11}$ 개 세포, 적어도 $5x10^{11}$ 개 세포, 적어도 $6x10^{11}$ 개 세포, 적어도 $7x10^{11}$ 개 세포, 적어도 $8x10^{11}$ 개 세포, 적어도 $9x10^{11}$ 개 세포, 적어도 $1x10^{12}$ 개 세포, 적어도 $2x10^{12}$ 개 세포, 적어도 $3x10^{12}$ 개 세포, 적어도 $4x10^{12}$ 개 세포, 적어도 $5x10^{12}$ 개 세포, 적어도 $6x10^{12}$ 개 세포, 적어도 $7x10^{12}$ 개 세포, 적어도 $8x10^{12}$ 개 세포 세포, 또는 적어도 $9x10^{12}$ 개로 이루어진 군으로부터 선택된 집단을 포함한다.

[0515] 일부 구현예에서, 본 발명의 장치는 UltraPorator™ 전기천공 장치 및 카트리지를 포함한다(PCT/US20/59984 및 미국 특허 출원 일련 번호 17/095,028 참조). 상기 언급된 바와 같이, UltraPorator™ 전기천공 장치는 다양한 유전자 및 세포 요법을 위한 신속한 제조를 가능하게 하도록 설계된다. 장치는 생체내에서 암 항원을 표적하도록 재프로그램화된 T-세포의 UltraCAR-T™ 제조에서와 같이, 탈중앙화된 CAR T-세포 제조를 위한 확장 및 상용화 해결책으로서 활용될 수 있다.

[0516] 일부 구현예에서, 본 발명의 장치는 전기천공 방법에 사용되며, 상기 방법은 한 쌍의 전극을 사용하여 챔버 내에서 전계를 생성함으로써 전기천공 공정을 실행하되, 상기 챔버는 전기천공 공정 동안 완충액 및 세포를 저장하도록 구성된 것인, 단계; 및 챔버에 연결된 밸브를 개방하고; 완충액 및 세포를 밸브에 연결된 유동 채널을 사용하여 유출 포트로 수송함으로써 세포 수집 공정을 실행하되, 상기 챔버, 전극 쌍, 밸브, 유출 포트, 및 유

동 채널은 각각 전기천공 장치 내에 위치하는 것인, 단계를 포함한다.

[0517] 일부 구현예에서, 세포 수집 공정을 실행하는 단계는 펌프의 사용을 통해, 액체 매질을 유동 채널로부터 챔버로 펌핑하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 액체 매질은 유입 포트에서 수득되고, 여기서 유입 포트 및 유출 포트는 전기천공 장치 내의 측면 유동 채널에 의해 유동 채널에 연결된다.

[0518] 일부 구현예에서, 세포 수집 공정은 챔버를 유동 채널로 배수하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 챔버 내 압력은 챔버와 또 다른 챔버 사이를 흐르는 공기 유동 채널에 연결된 통풍구 또는 공기 필터를 통해 유지된다.

[0519] 일부 구현예에서, 전기천공 방법은 세포를 완충액을 보유하는 챔버로 이어지는 개구부에 침착시키는 단계; 밀봉 물질을 개구부에 적용하는 단계; 및 예를 들어, 전기천공 장치를 도킹 스테이션으로 삽입함으로써 전극 쌍을 적어도 하나의 회로에 연결하는 단계를 추가로 포함한다.

[0520] 일부 구현예에서, 방법은 표 5 및 6에 제시된 예시적인 완충액 중 하나 이상을 활용한다. 특정 구현예에서, 방법은 완충액 1, 완충액 2, 또는 완충액 3을 활용한다.

[0521] 일부 구현예에서, 방법은 UltraPorator™ 전기천공 장치(PCT/US20/59984 및 미국 특허 출원 일련 번호 17/095,028 참조)에서 수행된다. 특정 구현예에서, 방법은 UltraPorator™ 전기천공 장치에서 수행되고 표 5 및 6에 제시된 예시적인 완충액 중 하나 이상을 활용한다. 특정 구현예에서, 방법은 UltraPorator™ 전기천공 장치에서 수행되고 완충액 1, 완충액 2, 또는 완충액 3(표 5에 제시됨)을 활용한다.

[0522] ***d. 전기천공 시스템***

[0523] 본 발명의 또 다른 측면에서, 전기천공을 위한 시스템이 제공된다. 일부 구현예에서, 전기천공을 위한 시스템은 본원에 기재된 바와 같은 전기천공 장치, 및 본원에 기재된 바와 같은 전기천공 완충액을 포함한다. 일부 구현예에서, 전기천공 시스템은 UltraPorator™ 전기천공 장치 및 카트리지를 포함한다(PCT/US20/59984 및 미국 특허 출원 일련 번호 17/095,028 참조). 상기 언급된 바와 같이, UltraPorator™ 전기천공 장치는 다양한 유전자 및 세포 요법을 위한 신속한 제조가 가능하도록 설계된다. 장치는 생체내에서 암 항원을 표적하도록 재프로그래밍화된 T-세포의 UltraCAR-T™ 제조에서와 같이, 탈중앙화된 CAR T-세포 제조를 위한 확장 및 상용화 해결책으로서 활용될 수 있다.

[0524] 일부 구현예에서, 전기천공을 위한 시스템은 표 5 및 6에 제시된 예시적인 완충액 중 하나 이상으로부터의 완충액을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 전기천공을 위한 시스템은 완충액 1, 완충액 2, 또는 완충액 3으로부터 선택된 완충액을 포함한다. UltraPorator™ 장치 및 완충액 1, 2, 또는 3 중 하나를 포함하는 시스템은 UltraPorator™ 장치 및 대조군 완충액을 포함하는 시스템과 비교하여 놀랍게도 높은 세포 형질감염 효율을 초래하는 것으로 밝혀졌다.

[0525] ***e. 전기천공을 위한 키트***

[0526] 본 발명의 또 다른 측면에서, 전기천공을 위한 키트가 제공된다. 키트는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 완충액을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는 표 5 및 6에 제시된 예시적인 완충액 중 하나 이상을 포함한다. 특정 구현예에서, 키트는 완충액 1, 완충액 2, 또는 완충액 3으로부터 선택된 완충액을 포함한다.

[0527] 일부 구현예에서, 키트는 본 발명에 따른 완충액 및 다른 적합한 시약 및/또는 장치로 채워진 하나 이상의 용기를 포함한다. 예를 들어, 키트는 관심 핵산을 포함하는 벡터를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는 점적기, 피펫, 및/또는 큐벳을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 완충액은 분취 용기에 또는 스톡 용액으로서 포장될 수 있다.

[0528] 일부 구현예에서, 키트는 완충액 및 임의의 추가 시약 및/또는 장치를 안전하게 수송하기 위한 포장을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 완충액 및 임의의 추가 시약의 내용물에 관한 정보를 포함한다. 또한, 시약은 서면 자료, 예를 들어 사용자 매뉴얼 또는 자주 묻는 질문에 대한 답변을 포함할 수 있다.

[0529] ***2. 화학적 방법***

[0530] 폴리뉴클레오티드를 숙주 세포로 도입하기 위한 화학적 방법은 거대분자 복합체, 나노캡슐, 미소구체, 비드, 및 수중유 에멀젼, 미셀(micelle), 혼합 미셀, 및 리포솜을 포함하는 액체-기반 시스템과 같은 콜로이드 분산 시스템을 포함한다. 시험관내 및 생체내에서 전달 비히클로서 사용하기 위한 예시적인 콜로이드 시스템은 리포솜(예를 들어, 인공 막 소포)이다.

[0531] ***3. 바이러스 벡터 및 전달 방법***

[0532] 바이러스 전달 시스템이 활용되는 경우, 예시적인 전달 비히클은 리포솜이다. 지질 제형은 핵산을 숙주 세포(시험관내, 생체외, 또는 생체내)로 도입하는 데 사용될 수 있다. 또 다른 측면에서, 핵산은 지질과 연관될 수 있다. 지질과 연관된 핵산은 리포솜의 수성 내부에 캡슐화되거나, 리포솜의 지질 이중층 내에 산재되거나, 리포솜 및 올리고뉴클레오티드 둘 다와 연관된 연결 분자를 통해 리포솜에 부착되거나, 리포솜에 포획되거나, 리포솜과 복합체화되거나, 지질을 함유하는 용액에 분산되거나, 지질과 혼합되거나, 지질과 조합되거나, 지질에 분산액으로서 함유되거나, 미셀과 복합체화되거나 함유되거나, 달리 지질과 연관될 수 있다. 지질, 지질/DNA 또는 지질/발현 벡터 연관 조성물은 용액에서 임의의 특정 구조로 제한되지 않는다. 예를 들어, 그들은 이중층 구조, 미셀, 또는 "붕괴된" 구조로 존재할 수 있다. 그들은 또한 단순히 용액에 산재되어, 아마도 크기 또는 모양이 균일하지 않은 응집체를 형성할 수 있다. 지질은 자연 발생 또는 합성 지질일 수 있는 지방 물질이다. 예를 들어, 지질은 세포질에서 자연적으로 발생하는 지방 액적 뿐만 아니라 지방산, 알코올, 아민, 아미노 알코올, 및 알데하이드와 같은 장쇄 지방족 탄수화물 및 그들의 유도체를 함유하는 화합물의 부류를 포함한다.

[0533] 사용하기에 적합한 지질은 상업적 공급처로부터 수득될 수 있다. 예를 들어, 디미리스틸 포스파티딜콜린("DMPC")은 미주리주 세인트루이스 소재의 Sigma로부터 수득될 수 있고; 디세틸 포스페이트("DCP")는 K & K Laboratories(뉴욕주 플레인뷰)로부터 수득될 수 있고; 콜레스테롤("Chol")은 Calbiochem-Behring으로부터 수득될 수 있고; 디미리스틸 포스파티딜글리세롤("DMPG") 및 다른 지질은 Avanti Polar Lipids, Inc.(앨라배마주 버밍햄)로부터 수득될 수 있다. 클로로포름 또는 클로로포름/메탄올 중 지질의 스톡 용액은 약 -20℃에서 저장될 수 있다. 클로로포름은 메탄올보다 더 용이하게 증발되므로 유일한 용매로서 사용된다. "리포솜"은 둘러싸인 지질 이중층 또는 응집체의 생성에 의해 형성된 다양한 단일 및 다중판 지질 비히클을 포함하는 일반적인 용어이다. 리포솜은 인지질 이중층 막 및 내부 수성 매질이 있는 소포 구조를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 다중판 리포솜은 수성 매질에 의해 분리되는 다중 지질 층을 갖는다. 그들은 인지질이 과량의 수용액에 현탁될 때 자발적으로 형성된다. 지질 구성요소는 폐쇄 구조의 형성 전에 자기 재배열을 거치고 지질 이중층 사이에 물 및 용해된 용질을 포획한다(Ghosh 등, Glycobiology 5: 505-10(1991)). 그러나, 정상 소포 구조와 상이한 용액 중 구조를 갖는 조성물이 또한 포함된다. 예를 들어, 지질은 미셀 구조를 가정하거나 단지 지질 분자의 불균일한 응집체로서 존재할 수 있다. 또한 리포펙타민-핵산 복합체가 고려된다.

[0534] 또한 본원에는 본 발명의 핵산이 삽입된 바이러스-기반 전달 시스템이 제공된다. 대표적인 바이러스 발현 벡터는 아데노바이러스-기반 벡터(예를 들어, Crucell, Inc.(네덜란드 레이덴)로부터 입수가능한 아데노바이러스-기반 Per.C6 시스템), 아데노-연관 바이러스 기반 벡터, 렌티바이러스-기반 벡터(예를 들어, Life Technologies(캘리포니아주 칼즈배드)의 렌티바이러스-기반 pLPI), 레트로바이러스 벡터(예를 들어, pFB-ERV 플러스 pCFB-EGSH), 및 헤르페스 바이러스-기반 벡터를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 구현예에서, 바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터이다. 렌티바이러스와 같은 레트로바이러스로부터 유래된 벡터는 이식유전자의 장기간 안정한 통합 및 딸 세포에서의 증식을 허용하므로 장기간 유전자 전달을 달성하는 데 적합한 도구이다. 렌티바이러스 벡터는 간세포와 같은 비증식 세포를 형질도입할 수 있다는 점에서 뮤린 백혈병 바이러스와 같은 종양-레트로바이러스로부터 유래된 벡터에 비해 추가 이점을 갖는다. 그들은 또한 낮은 면역원성의 추가 이점을 갖는다. 일반적으로, 그리고 구현예에서, 적합한 벡터는 적어도 하나의 유기체에서 기능적인 복제 기점, 프로모터 서열, 편리한 제한 엔도뉴클레아제 부위, 및 하나 이상의 선택가능한 마커를 함유한다(예를 들어, WO 01/96584; WO 01/29058; 및 미국 특허 번호 6,326,193).

[0535] 일부 구현예에서, 백본 및 하나 이상의 miRNA(들) 및 CAR을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 렌티바이러스 벡터가 제공된다. 임의적으로, 벡터는 절두된 HER1, CD20t-1 또는 전장 CD20과 같은 사이토카인 및 세포 태그를 암호화하는 핵산을 추가로 포함한다.

[0536] 일부 구현예에서, 하나 이상의 miRNA(들) 및 CAR을 암호화하는 핵산은 렌티바이러스 백본 구성요소를 포함하는 벡터로 클로닝된다. 예시적인 백본 구성요소는 pFUGW, 및 pSMPUW를 포함하나 이에 제한되지 않는다. pFUGW 렌티바이러스 벡터 백본은 자기-비활성화(SIN) 렌티바이러스 벡터 백본이며 불필요한 HIV-1 바이러스 서열이 제거되어 신생물 발달, 유해한 돌연변이, 및 감염성 입자의 재생 가능성의 감소를 초래한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 miRNA(들) 및 CAR을 암호화하는 벡터는 또한 단일 작제물에서 사이토카인을 암호화한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 miRNA(들) 및 CAR 및 사이토카인은 2 개의 별개의 렌티바이러스 벡터에 암호화된다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 세포 태그로 발현된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 miRNA(들) 및 CAR은 단일 렌티바이러스 벡터로부터의 사이토카인 및 세포 태그와 공발현될 수 있다. 추가 구현예에서, 하나 이상의 miRNA(들) 및 CAR은 유도성 프로모터의 제어 하에 있을 수 있다. 또 다른 구현예에서, 사이토카인은 유도성 프로모터의 제어

하에 있을 수 있다. 일 측면에서, 유도성 프로모터는 유전자 스위치 리간드 유도성 프로모터일 수 있다. 일부 경우에, 유도성 프로모터는 RHEOSWITCH® 유전자 스위치와 같은 소분자 리간드-유도성 2 개의 폴리펩티드 엑디손 수용체-기반 유전자 스위치일 수 있다.

[0537] 다른 적합한 벡터는 숙주 세포의 DNA로 무작위로 통합될 수 있거나, 발현 벡터와 숙주 세포의 염색체 사이의 특이적 재조합을 가능하게 하는 재조합 부위를 포함할 수 있는 통합 발현 벡터를 포함한다. 이러한 통합 발현 벡터는 숙주 세포의 염색체의 내인성 발현 제어 서열을 활용하여 원하는 단백질의 발현에 영향을 미칠 수 있다. 부위 특이적 방식으로 통합하는 벡터의 예는 예를 들어, Invitrogen(캘리포니아주 칼즈배드)의 flp-in 시스템의 구성요소(예를 들어, pcDNA™5/FRT), 또는 Stratagene(캘리포니아주 라호이아)의 pExchange-6 Core 벡터에서 발견될 수 있는 것과 같은 cre-lox 시스템을 포함한다. 숙주 세포 염색체로 무작위로 통합하는 벡터의 예는 예를 들어, Invitrogen(캘리포니아주 칼즈배드)의 pcDNA3.1(T-항원의 부재 하에 도입될 때), 및 Promega(위스콘신주 매디슨)의 pCI 또는 pFN10A(ACT) FLEXI™을 포함한다. 추가 프로모터 요소, 예를 들어, 인핸서는 전사 개시 빈도를 조절한다. 전형적으로, 이들은 시작 부위의 상류에 있는 영역 30-110 bp에 위치하지만, 다수의 프로모터가 최근에 시작 부위의 하류에 있는 기능적 요소 또한 함유하는 것으로 나타났다. 프로모터 요소 사이의 간격은 빈번하게 유연하여, 요소가 반전되거나 서로에 대해 이동할 때 프로모터 기능이 보존되도록 한다. 티미딘 키나제(tk) 프로모터에서, 프로모터 요소 사이의 간격은 활성이 감소하기 시작하기 전에 50 bp 간격으로 증가될 수 있다. 프로모터에 따라, 개별 요소가 협력적으로 또는 독립적으로 기능하여 전사를 활성화시킬 수 있는 것으로 보인다.

[0538] 일부 구현예에서, 세포 태그 유전자는 CAR 유전자와 프레임 내 렌티바이러스 플라스미드 백본으로 클로닝된다. 다른 구현예에서, 세포 태그는 별개의 렌티바이러스 벡터로 클로닝된다.

[0539] ***4. 비바이러스 벡터 및 전달 시스템***

[0540] ***a. 잠자는 숲속의 미녀 트랜스포존 시스템***

[0541] 하나 이상의 miRNA(들) 단독을 암호화하는 폴리뉴클레오티드 또는 하나 이상의 miRNA(들) 및 본원에 기재된 바와 같은 키메라 수용체, 사이토카인, 및/또는 세포 태그를 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 DNA 서열을 척추동물의 염색체로 도입하기 위한 합성 DNA 트랜스포존 시스템을 지칭하는 "잠자는 숲속의 미녀(SB) 트랜스포존 시스템"과 같은 비바이러스 기반 전달 시스템을 사용하여 면역 효과기 세포로 도입될 수 있다. 예시적인 잠자는 숲속의 미녀 트랜스포존 시스템은 예를 들어, 미국 특허 번호 6,489,458 및 8,227,432에 기재되어 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 잠자는 숲속의 미녀 트랜스포존 시스템은 잠자는 숲속의 미녀 트랜스포사제 폴리펩티드 뿐만 아니라 이의 유도체, 기능적 단편, 및 변이체, 및 잠자는 숲속의 미녀 트랜스포존 폴리뉴클레오티드, 이의 유도체, 및 기능적 변이체 및 단편을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 잠자는 숲속의 미녀 트랜스포사제는 mRNA에 의해 암호화된다. 일부 구현예에서, mRNA는 SB10, SB11, SB100x 또는 SB110 트랜스포사제를 암호화한다. 일부 구현예에서, mRNA는 캡(cap) 및 폴리-A 꼬리를 포함한다.

[0542] DNA 트랜스포존은 간단한 절단 및 붙이기 방식으로 하나의 DNA 부위에서 또 다른 부위로 전위된다. 전위는 정의된 DNA 분절이 하나의 DNA 분자로부터 절제되어 동일하거나 상이한 DNA 분자 또는 게놈에서 또 다른 부위로 이동하는 정확한 과정이다. 다른 Tc1/mariner-유형 트랜스포사제와 마찬가지로, SB 트랜스포사제는 트랜스포존을 수용자 DNA 서열 내 TA 디뉴클레오티드 염기쌍으로 삽입한다. 삽입 부위는 동일한 DNA 분자, 또는 또 다른 DNA 분자(또는 염색체)의 다른 곳에 있을 수 있다. 인간을 포함하는 포유류 게놈에서, 대략 2억 개의 TA 부위가 있다. TA 삽입 부위는 트랜스포존 통합 과정에서 복제된다. TA 서열의 이러한 복제는 전위의 특징이며 일부 실험에서 메커니즘을 확인하는 데 사용된다. 트랜스포사제는 트랜스포존 내에서 암호화될 수 있거나 트랜스포사제는 또 다른 공급처에 의해 공급될 수 있으며, 이 경우 트랜스포존은 비-자율적 요소가 된다. 비-자율적 트랜스포존은 삽입 후 독립적으로 계속 절제하고 재삽입할 수 없기 때문에 유전적 도구로서 가장 유용하다. 잠자는 숲속의 미녀 트랜스포존은 유전자를 척추동물의 게놈으로 도입하고 유전자 요법을 위한 비바이러스 벡터로서 사용될 것으로 예상된다.

[0543] 간단히 말해서, 잠자는 숲속의 미녀 시스템(Hackett 등, Mol Ther 18:674-83, (2010))은 면역 효과기 세포를 유전적으로 변형시키기 위해 채택되었다(Cooper 등, Blood 105:1622-31, (2005)). 일 구현예에서, 이것은 2 단계를 수반한다: (i) 잠자는 숲속의 미녀 트랜스포존(Jin 등, Gene Ther 18:849-56, (2011); Kebriaei 등, Hum Gene Ther 23:444-50, (2012)) 및 잠자는 숲속의 미녀 트랜스포사제를 발현하는 DNA 플라스미드의 전기-전달 및 (ii) K562 세포주로부터 유래된 디자이너 인공 항원-제시 세포(AaPC)(AaPC(활성화 및 증식 세포)로도 알려짐 상

의 통합체를 안정하게 발현하는 T 세포의 증식 및 확장. 또 다른 구현예에서, 2번째 단계 (ii)는 제거되고 유전적으로 변형된 T 세포는 동결보존되고 환자에게 즉시 주입된다.

[0544] 일 구현예에서, 잠자는 숲속의 미녀 트랜스포존 시스템은 예를 들어 Hudecek 등, Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology, 52:4, 355-380(2017), Singh 등, Cancer Res(8):68(2008). April 15, 2008 및 Maiti 등, J Immunother. 36(2): 112-123(2013)에 기재되어 있다.

[0545] 일부 구현예에서, 하나 이상의 miRNA(들), CAR, 사이토카인, 및 세포 태그는 단일 트랜스포존 DNA 플라스미드 벡터에 의해 암호화될 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 miRNA(들), CAR, 사이토카인, 및 세포 태그는 상이한 트랜스포존 DNA 플라스미드 벡터에 의해 암호화될 수 있다. 추가 구현예에서, 하나 이상의 miRNA(들) 및 CAR은 유도성 프로모터의 제어 하에 있을 수 있다. 또 다른 구현예에서, 사이토카인은 유도성 프로모터의 제어 하에 있을 수 있다. 하나의 측면에서, 유도성 프로모터는 유전자 스위치 리간드 유도성 프로모터일 수 있다. 일부 경우에, 유도성 프로모터는 아래에 추가로 기재된 RHEOSWITCH® 유전자 스위치와 같은 소분자 리간드-유도성 2 개의 폴리펩티드 엑디손 수용체-기반 유전자 스위치일 수 있다. 특정 구현예에서, CAR, 사이토카인, 및 세포 태그는 1, 2 개 또는 그 이상의 트랜스포존으로 구성될 수 있다.

[0546] 일부 구현예에서, MUC16, CD33, 또는 ROR1-특이적 CAR 및 다른 유전적 요소는 SB11 트랜스포존 시스템, SB100X 트랜스포존 시스템, SB110 트랜스포존 시스템, piggyBac 트랜스포존 시스템(예를 들어, 미국 특허 번호 6,489,458; 8,227,432, 9,228,180, Wilson 등, "PiggyBac Transposon-mediated Gene Transfer in Human Cells," Molecular Therapy 15:139-145(2007) 및 WO 2016/145146 참조) 및/또는 piggyBat 트랜스포존 시스템(예를 들어, Mitra 등, "Functional characterization of piggyBat from the bat Myotis lucifugus unveils an active mammalian DNA transposon," Proc. Natl. Acad. Sci USA 110:234-239(2013) 참조을 사용하여 세포에 전달된다. 추가의 트랜스포사제 및 트랜스포존 시스템은 미국 특허 번호; 7,148,203; 8,227,432; 미국 특허 공개 번호 2011/0117072; Mates 등, *Nat Genet*, 41(6):753-61(2009). doi: 10.1038/ng.343. Epub 2009 May 3, *Gene Ther.*, 18(9):849-56(2011). doi: 10.1038/gt.2011.40. Epub 2011 Mar 31 및 Ivics 등, *Cell*. 91(4):501-10, (1997)에 제공되어 있다.

[0547] 특정 구현예에서, 벡터는 왼쪽 트랜스포존 반복 영역 및 오른쪽 트랜스포존 반복 영역을 포함하는 잠자는 숲속의 미녀 플라스미드이다. 특정 구현예에서, 왼쪽 트랜스포존 반복 영역은 서열번호: 580을 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 580과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 580의 보체와 혼성화한다. 특정 구현예에서, 오른쪽 트랜스포존 반복 영역은 서열번호: 581을 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 특정 구현예에서, 기능적 변이체는 서열번호: 581과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나, 엄격한 혼성화 조건 하에 서열번호: 581의 보체와 혼성화한다.

[0548] ***b. 재조합효소-기반 전달 시스템***

[0549] 다른 구현예에서, 하나 이상의 miRNA(들), CAR, 사이토카인, 및/또는 세포 태그를 암호화하는 핵산은 재조합효소 및 통합 발현 벡터를 통해 면역 효과기 세포의 DNA로 통합될 수 있다. 이러한 벡터는 숙주 세포의 DNA로 무작위로 통합될 수 있거나, 발현 벡터와 숙주 세포의 염색체 사이의 특이적 재조합을 가능하게 하는 재조합 부위를 포함할 수 있다. 이러한 통합 발현 벡터는 숙주 세포의 염색체의 내인성 발현 제어 서열을 활용하여 원하는 단백질의 발현에 영향을 미칠 수 있다. 일부 구현예에서, 표적화된 통합은 통합 부위 측면에 있는 서열에 상동인 공여자 폴리뉴클레오티드 상의 서열의 존재에 의해 촉진된다. 예를 들어, 본원에 기재된 공여자 폴리뉴클레오티드를 사용하여 표적화된 통합은 통상적인 형질감염 기술, 예를 들어 상동 재조합에 의해 유전자 녹아웃(knockout) 또는 녹인(knockin)을 생성하는 데 사용되는 기술에 따라 달성될 수 있다. 다른 구현예에서, 표적화된 통합은 통합 부위 측면에 있는 서열에 상동인 공여자 폴리뉴클레오티드 상의 서열의 존재, 및 부위-특이적 재조합효소의 존재 하에 세포와 공여자 폴리뉴클레오티드의 접촉에 의해 촉진된다. 부위-특이적 재조합효소, 또는 간단히 재조합효소란 호환가능한 재조합 부위 사이의 보존적 부위-특이적 재조합을 촉매하는 폴리펩티드를 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 부위-특이적 재조합효소는 천연 폴리펩티드 뿐만 아니라 활성을 유지하는 유도체, 변이체 및/또는 단편, 및 천연 폴리뉴클레오티드, 활성을 유지하는 재조합효소를 암호화하는 유도체, 변이체, 및/또는 단편을 포함한다.

[0550] 재조합효소는 표적화 벡터의 도입 전에, 동시에, 또는 후에 표적 세포로 도입될 수 있다. 재조합효소는 예를 들어, 리포솜, 코팅된 입자, 또는 미세주사를 사용하여, 단백질로서 세포로 직접 도입될 수 있다. 대안적으로, 재

조합효소를 암호화하는 DNA 또는 메신저 RNA인 폴리뉴클레오티드는 적합한 발현 벡터를 사용하여 세포로 도입될 수 있다. 상기 기재된 표적화 벡터 구성요소는 관심 재조합효소를 암호화하는 서열을 함유하는 발현 카세트의 구성에 유용하다. 그러나, 재조합효소의 발현은 다른 방식으로, 예를 들어, 조절가능한 프로모터(즉, 발현이 선택적으로 유도되거나 억제될 수 있는 프로모터)의 제어 하에 재조합효소의 발현을 배치함으로써 조절될 수 있다.

[0551] 재조합효소는 인테그라제(Integrase) 또는 레졸바제(Resolvase) 계열로부터 유래될 수 있다. 재조합효소의 인테그라제 계열은 100 개 이상의 구성원이 있으며, 예를 들어, FLP, Cre, 및 람다 인테그라제를 포함한다. 티로신 계열 또는 람다 인테그라제 계열로도 언급되는 인테그라제 계열은 DNA의 포스포디에스테르 결합에 대한 친핵체 공격을 위해 촉매 티로신의 하이드록실 기를 사용한다. 전형적으로, 티로신 계열의 구성원은 초기에 DNA에 닉(nick)을 생성하고, 나중에 이중 가닥 파손을 형성한다. 티로신 계열 인테그라제의 예는 Cre, FLP, SSV1, 및 람다(λ) 인테그라제를 포함한다. 세린 재조합효소 계열로도 알려진 레졸바제 계열에서, 보존된 세린 잔기는 DNA 표적 부위에 대한 공유 연결을 형성한다(Grindley, 등, (2006) Ann Rev Biochem 16:16).

[0552] 일 구현예에서, 재조합효소는 SPβc2 재조합효소, SF370.1 재조합효소, Bxb1 재조합효소, A118 재조합효소 및 ΦRv1 재조합효소로 이루어진 군으로부터 선택하는 재조합효소를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 단리된 폴리뉴클레오티드 서열이다. 세린 재조합효소의 예는 미국 특허 번호 9,034,652에 상세하게 기재되어 있다.

[0553] 본 발명의 실시에 사용하기 위한 재조합효소는 이전에 기재된 바와 같이 재조합적으로 생산되거나 정제될 수 있다. 원하는 재조합효소 활성을 갖는 폴리펩티드는 크기 분획화, 친화성 크로마토그래피, HPLC, 이온 교환 크로마토그래피, 헤파린 아가로즈 친화성 크로마토그래피를 포함하나 이에 제한되지 않는, 단백질 황산암모늄 침전, 정제 분야에 알려진 방법에 의해 원하는 순도로 정제될 수 있다(예를 들어, Thorpe & Smith, Proc. Nat. Acad. Sci. 95:5505-5510, 1998.)

[0554] 일 구현예에서, 재조합효소는 임의의 적합한 방법에 의해 재조합이 요구되는 재조합 부착 부위를 함유하는 진핵생물 세포로 도입될 수 있다. 예를 들어, 미세주사 또는 다른 방법에 의해 기능적 단백질을 세포로 도입하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 정제된 재조합효소 단백질의 도입은 단백질의 일시적 존재 및 그의 기능을 보장하며, 이는 종종 바람직한 구현예이다. 대안적으로, 재조합효소를 암호화하는 유전자는 세포를 형질전환하기 위해 사용되는 발현 벡터에 포함될 수 있으며, 여기서 재조합효소-암호화 폴리뉴클레오티드는 진핵생물 세포에서 폴리뉴클레오티드의 발현을 매개하는 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 재조합효소 폴리펩티드는 또한 재조합효소 폴리펩티드를 암호화하는 메신저 RNA에 의해 진핵생물 세포로 도입될 수 있다. 핵산 단편을 변형되는 게놈으로 삽입하는 데 필요한 것과 같은 이러한 시간 동안만 재조합효소가 존재하는 것이 일반적으로 바람직하다. 따라서, 대부분의 발현 벡터와 연관된 영속성의 부족은 해로운 것으로 예상되지 않는다. 관심 외인성 폴리뉴클레오티드의 도입 전, 후, 또는 동시에 재조합효소 유전자를 세포로 도입할 수 있다. 일 구현예에서, 재조합효소 유전자는 삽입될 폴리뉴클레오티드를 운반하는 벡터 내에 존재하며; 재조합효소 유전자는 심지어 폴리뉴클레오티드 내에 포함될 수도 있다.

[0555] 일 구현예에서, 부위-특이적 재조합 방법은 제1 재조합 부위 및 제2 재조합 부위를 제공하는 단계; 제1 및 제2 재조합 부위를 원핵생물 재조합효소 폴리펩티드와 접촉시켜, 재조합 부위 사이에 재조합을 초래하는 단계를 포함하며, 여기서 재조합효소 폴리펩티드는 제1 및 제2 재조합 부위 사이의 재조합을 매개할 수 있고, 제1 재조합 부위는 attP 또는 attB이고, 제2 재조합 부위는 attB 또는 attP이고, 재조합효소는 리스테리아 모노사이토게네스(*Listeria monocytogenes*) 파지 재조합효소, 스트렙토코쿠스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*) 파지 재조합효소, 바실루스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*) 파지 재조합효소, 마이코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 파지 재조합효소 및 마이코박테리움 스메그마티스(*Mycobacterium smegmatis*) 파지 재조합효소로 이루어진 군으로부터 선택되되, 단 제1 재조합 부착 부위가 attB인 경우, 제2 재조합 부착 부위는 attP이고, 제1 재조합 부착 부위가 attP인 경우, 제2 재조합 부착 부위는 attB이다.

[0556] 추가 구현예는 게놈이 변형될 세포로 부위-특이적 재조합효소의 도입을 제공한다. 하나의 구현예는 제1 재조합 부착 부위 및 제2 재조합 부착 부위를 포함하는 진핵생물 세포를 제공하는 단계; 제1 및 제2 재조합 부착 부위를 원핵생물 재조합효소 폴리펩티드와 접촉시켜, 재조합 부착 부위 사이에 재조합을 초래하는 단계를 포함하는, 진핵생물 세포에서 부위-특이적 재조합을 수득하는 방법에 관한 것이며, 여기서 재조합효소 폴리펩티드는 제1 및 제2 재조합 부착 부위 사이의 재조합을 매개할 수 있고, 제1 재조합 부착 부위는 파지 게놈 재조합 부착 부위(attP) 또는 박테리아 게놈 재조합 부착 부위(attB)이고, 제2 재조합 부착 부위는 attB 또는 attP이고, 재조합효소는 리스테리아 모노사이토게네스 파지 재조합효소, 스트렙토코쿠스 피오게네스 파지 재조합효소, 바실루

스 서브틸리스 파지 재조합효소, 마이코박테리움 투베르쿨로시스 파지 재조합효소 및 마이코박테리움 스메그마티스 파지 재조합효소로 이루어진 군으로부터 선택되되, 단 제1 재조합 부착 부위가 attB인 경우, 제2 재조합 부착 부위는 attP이고, 제1 재조합 부착 부위가 attP인 경우, 제2 재조합 부착 부위는 attB이다. 구현예에서 재조합효소는 A118 재조합효소, SF370.1 재조합효소, SPβc2 재조합효소, ΦRv1 재조합효소, 및 Bxb1 재조합효소로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서 재조합은 통합을 초래한다.

[0557] *c. 다른 비바이러스 전달 시스템*

[0558] 다른 구현예에서, 하나 이상의 miRNA(들), CAR, 사이토카인, 및/또는 세포 태그를 암호화하는 핵산은 CRISPR, TALEN 또는 아연-핑거 뉴클레아제를 활용하는 유전자 편집 시스템을 통해 면역 효과기 세포의 DNA로 통합될 수 있다.

[0559] 외인성 핵산을 숙주 세포로 도입하는 데 사용되는 방법에도 불구하고, 숙주 세포에서 재조합 DNA 서열의 존재를 확인하기 위해, 다수의 검정이 수행될 수 있다. 이러한 검정은 예를 들어, 서던(Southern) 및 노던 블롯팅, RT-PCR 및 PCR과 같은 당업자에게 잘 알려진 "분자 생물학적" 검정; 예를 들어, 면역학적 수단(ELISA 및 웨스턴 블롯) 또는 본 발명의 범위 내에 속하는 펩티드 또는 단백질 또는 핵산을 식별하기 위한 본원에 기재된 검정에 의해 특정 펩티드의 존재 또는 부재를 검출하는 것과 같은 "생화학적" 검정을 포함한다.

[0560] **IX. 조작된 T-세포 수용체(TCR)**

[0561] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 조작된 T-세포 수용체를 포함한다. T 세포 수용체(TCR)는 T 세포의 표면 상에서 쌍을 이루어 이종이량체성 수용체를 형성하는 2 개의 쇄(αβ 또는 γδ)로 구성된다. 일부 경우에, αβ TCR은 신체 내 대부분의 T 세포 상에서 발현되고 특이적 MHC-제한 항원의 인식에 관여되는 것으로 알려져 있다. 각각의 α 및 β 쇄는 다음 2 개의 도메인으로 구성된다: 단백질을 세포 막에 고정시키고 CD3 신호전달 장치의 불변 서브유닛과 연관된 불변 도메인(C); 및 상보성 결정 영역(CDR)으로 언급되는 6 개의 루프를 통해 항원 인식을 부여하는 가변 도메인(V). 일부 경우에, 각각의 V 도메인은 3 개의 CDR; 예를 들어, 초가변 영역으로서 CDR3을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 이들 CDR은 주요 조직적합성 복합체(pepMHC)에 의해 암호화된 단백질에 결합된 항원성 펩티드 사이에 형성된 복합체(예를 들어, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRA, 또는 HLA-DRB1 복합체)와 상호작용한다. 일부 경우에, 불변 도메인은 불변 도메인을 가변 도메인에 연결하는 결합 영역을 추가로 포함한다. 일부 경우에, 베타 쇄는 결합 영역의 일부를 구성하는 짧은 다양성 영역을 추가로 포함한다.

[0562] T-세포 수용체 α 쇄는 불변(보존된 영역), 즉, Va24-Ja18 접합부(아미노산 서열 GSTLGR 또는 이의 보존적으로 치환된 아미노산 서열)를 함유하지만, α 및 β 쇄는 둘 다 매우 가변적이다.

[0563] 일부 경우에, 이러한 TCR은 특이적 종양 항원, 예를 들어 NY-ESO, Mage A3, Titin, MART-1, HPV, HBV, MAGE-A4, MAGE-A10, MAGE A3/A6, gp100, MAGE-A1, 또는 PRAME에 반응성이다. 다른 경우에, 이러한 TCR은 환자의 종양 내에서 발현되는 특이적 신생항원(즉, 종양에 의해 발현되는 환자-특이적, 체세포, 비대칭 돌연변이)에 반응성이다. 일부 경우에, 조작된 TCR은 친화성-향상될 수 있다.

[0564] 일부 구현예에서, TCR은 국제 면역유전학(IMGT) TCR 명명법을 사용하여 기재되며, TCR 서열의 IMGT 공개 데이터베이스에 연결된다. 예를 들어, 프레임워크, CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열에 의해 구별되는 여러 유형의 알파 쇄 가변(Vα) 영역 및 여러 유형의 베타 쇄 가변(Vβ) 영역이 있을 수 있다. 이와 같이, Vα 유형은 고유한 TRAV 번호에 의해 IMGT 명명법에서 언급될 수 있다. 예를 들어, "TRAV21"은 고유한 프레임워크 및 CDR1 및 CDR2 서열, 및 TCR에서 TCR까지 보존되지만 TCR에서 TCR까지 달라지는 아미노산 서열도 포함하는 아미노산 서열에 의해 부분적으로 정의되는 CDR3 서열을 갖는 TCR Vα 영역을 정의한다. 유사하게, "TRBV5-1"은 고유한 프레임워크 및 CDR1 및 CDR2 서열을 갖지만, 부분적으로 정의된 CDR3 서열만 있는 TCR Vβ 영역을 정의한다.

[0565] 일부 경우에, 베타 쇄 다양성 영역은 약어 TRBD에 의해 IMGT 명명법에서 언급된다.

[0566] 일부 경우에, IMGT 명명법에 의해 정의되는 고유한 서열은 광범위하게 알려져 있고 TCR 분야에서 작업하는 이들에게 접근가능하다. 예를 들어, IMGT 공개 데이터베이스 및 "T cell Receptor Factsbook", (2001) LeFranc and LeFranc, Academic Press, ISBN 0-12-441352-8에서 찾을 수 있다.

[0567] 일부 구현예에서, αβ 이종이량체성 TCR은 예를 들어, 세포질 및 막관통 도메인을 모두 갖는 전장 쇄로서 형질감염된다. 일부 경우에, TCR은 예를 들어, WO 2006/000830에 기재된 바와 같이 각각의 불변 도메인의 잔기 사이에 도입된 이황화 결합을 함유한다.

[0568] 일부 경우에, 본원에 기재된 TCR은 단일 쇄 형식이며, 예를 들어 WO 2004/033685를 참조한다. 단일 쇄 형식은 Vα-L-Vβ, Vβ-L-Vα, Vα-Cα-L-Vβ, Vα-L-Vβ-Cβ, Vα-Cα-L-Vβ-Cβ 유형의 αβ TCR 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 Vα 및 Vβ는 각각 TCR α 및 β 가변 영역이고, Cα 및 Cβ는 각각 TCR α 및 β 불변 영역이고, L은 링커 서열이다. 특정 구현예에서 본 발명의 단일 쇄 TCR은 WO 2004/033685에 기재된 바와 같이 각각의 불변 도메인의 잔기 사이에 도입된 이황화 결합을 가질 수 있다.

[0569] 일부 구현예에서, TCR은 αβ TCR일 수 있다. 일부 구현예에서, TCR은 γδ TCR일 수 있다. 본 개시내용의 TCR은 본원에 기재된 항원 표적 중 임의의 것에 결합할 수 있음이 이해되어야 한다.

[0570] 일부 구현예에서, TCR은 Vδ1, Vδ2, 및 Vδ1negVδ2neg TCR 하위집합 중 임의의 하나일 수 있다. 일부 구현예에서, 조작된 세포는 Vδ1, Vδ2, Vδ3, Vδ5, Vδ7, 또는 Vδ8 TCR 쇄와 Vγ2, Vγ3, Vγ7, Vγ8, Vγ9, Vγ10, 또는 Vγ11 TCR 쇄의 임의의 조합을 발현할 수 있다. 일부 구현예에서, 조작된 세포는 본질적으로 동일한 유전적 물질을 가질 수 있다. 일 측면에서, 조작된 세포는 키메라 항원 수용체를 함유하지 않을 수 있다.

[0571] 본원에 기재된 TCR은 검출가능한 표지, 치료제 또는 PK 변형 모이어티와 연관될 수 있다. 진단 목적을 위한 예시적인 검출가능한 표지는 형광 표지, 방사선표지, 효소, 핵산 프로브 및 조영제를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0572] 일부 경우에, 본원에 개시된 TCR의 각각의 쇄, 예를 들어 αβ 또는 γδ는 TCR 쇄의 불변 영역을 막관통 영역에 연결하는 변형된 스페이스 영역을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 개시된 TCR의 각각의 쇄의 스페이서 영역은 1) 줄기 영역 및 상기 줄기 영역에 인접한 1 개 이상의 줄기 확장 영역(들)을 포함한다. 줄기 및 줄기 확장 영역은 예를 들어, 키메라 항원 수용체에서 사용하기 위해 이전에 기재된 것과 같은 것들일 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 TCR의 각각의 쇄는 줄기 영역(들) 및 최대 20 개의 줄기 확장 영역을 포함하는 스페이서를 혼입한다.

[0573] 일부 경우에, 줄기 영역은 TCRα 또는 TCRβ 쇄로부터의 세포외 힌지 영역을 포함하거나 줄기 영역은 TCRα 또는 TCRβ 쇄로부터의 세포외 힌지 영역에 대해 적어도 80% 상동성을 갖는 서열을 포함한다. 대안적인 예에서, 줄기 영역은 각각 TCRα 또는 TCRβ 불변 영역의 세포외 영역에 대해 적어도 80% 상동성을 갖는 TCRα 또는 TCRβ 불변 영역의 세포외 영역의 임의의 부분을 포함한다. 예를 들어, 줄기 영역은 TCRα 또는 TCRβ 불변 영역의 세포외 영역의 임의의 부분에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 95% 초과의 상동성을 갖는 서열을 포함할 수 있다.

[0574] TCR 쇄 이종이량체는 α 및 β 쇄의 세포외 힌지 영역에서 쇄간 이황화 결합에 의해 형성된다. 일부 구현예에서, 줄기 영역은 이량체화 부위를 포함한다. 이량체화 부위는 이황화 결합 형성 부위를 포함할 수 있다. 이량체화 부위는 시스테인 잔기(들)를 포함할 수 있다. 줄기 영역은 이황화 결합을 형성할 수 있다. 이러한 이황화 결합은 이황화 결합 형성 부위 또는 이량체화 부위에서 형성될 수 있다. 일부 예에서, 이량체화는 TCR의 α와 β 쇄 사이에서 발생한다.

[0575] 일부 구현예에서, 줄기 확장 영역은 줄기 영역을 막관통 영역 TCR α 및 β 쇄에 연결하는 데 사용된다. 특정 구현예에서, 줄기 확장 영역은 줄기 영역을 TCR α 및 β 쇄의 불변 영역에 연결하는 데 사용된다. 특정 구현예에서, 줄기 영역 및 줄기 확장 영역(들)은 링커를 통해 연결될 수 있다.

[0576] 일부 경우에, 줄기 확장 도메인은 줄기 영역에 부분적으로 상동인 서열을 포함한다. 일부 경우에, 각각의 줄기 확장 영역은 줄기 확장 영역이 줄기 영역의 이량체화 부위가 없다는 점을 제외하고, 줄기 영역에 상동인 서열을 포함한다. 일부 경우에, 각각의 줄기 확장 영역은 줄기 영역과 동일한 서열을 포함한다. 다른 경우에, 각각의 줄기 확장 영역은 줄기 영역에 비해 적어도 하나의 아미노산 잔기 치환을 갖는 줄기 영역과 동일한 서열을 포함한다. 일부 경우에, 각각의 줄기 확장 영역은 이황화 결합을 형성할 수 없거나 상동 줄기 확장 영역과 이량체화할 수 없다.

[0577] 다른 구현예에서, 하나의 줄기 확장 영역은 링커를 통해 또 다른 줄기 확장 영역에 연결될 수 있다. 이러한 링커의 예는 글리신-세린 풍부 링커를 포함할 수 있다.

[0578] 일부 구현예에서, 줄기 확장 영역(들)의 첨가는 유전자이식 TCR α 및 β 쇄와 유전적으로 변형된 T 세포에 의해 발현되는 천연 TCR α 및 β 쇄의 쌍형성오류를 방지한다.

[0579] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 변형된 면역 효과기 세포는 본 개시내용의 TCR 및 본 개시내용의 사이토카인을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 변형된 면역 효과기 세포는 TCR 및 IL-15 및 IL-15Rα를 포함하는 융합 단백

질, 또는 이러한 도메인의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하는 융합 단백질을 포함할 수 있다.

[0580] **X. 면역 체크포인트 억제제**

[0581] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 조작된 세포는 면역 체크포인트 억제제를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 면역 체크포인트 억제제를 추가로 암호화할 수 있다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 조작된 세포는 이러한 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0582] 특정 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 항체 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체일 수 있다. 특정 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD1, PD-L1, CTLA-4, TIGIT, 4-1BB, PIK3IP1, CD27, CD28, CD40, CD70, CD122, CD137, OX40(CD134), GITR, ICOS, A2AR, B7-H3(CD276), B7-H4(VTCN1), BTLA, IDO, KIR, LAG3, TIM-3, 또는 VISTA와 같은 면역 체크포인트 단백질의 활성을 억제할 수 있다.

[0583] 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 항-CTLA-4 항체일 수 있다. 항-CTLA-4 항체(예를 들어, 이필리무맙(ipilimumab))는 진행성 흑색종이 있는 참가자에서 지속적인 항-종양 활성 및 생존 연장을 보여, 2011년에 미국 식품의약국(FDA) 승인을 받았다. Hodi 등, Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. (2010) Aug 19; 363(8):711-23을 참조한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 체크포인트 억제제는 항-PD-L1 항체일 수 있다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 전장 아테졸리주맙(atezolizumab)(항-PD-L1), 아벨루맙(avelumab)(항-PD-L1), 더발루맙(durvalumab)(항-PD-L1), 또는 이의 단편 또는 변이체일 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 체크포인트 억제제는 CD27 억제제, CD28 억제제, CD40 억제제, CD122 억제제, CD137 억제제, OX40(CD134으로도 알려짐) 억제제, GITR 억제제, ICOS 억제제, 또는 이의 임의의 조합 중 임의의 하나 이상일 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 체크포인트 억제제는 A2AR 억제제, B7-H3(CD276으로도 알려짐) 억제제, B7-H4(VTCN1로도 알려짐) 억제제, BTLA 억제제, IDO 억제제, KIR 억제제, LAG3 억제제, TIM-3 억제제, VISTA 억제제, 또는 이의 임의의 조합 중 임의의 하나 이상일 수 있다.

[0584] 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 항-PD-L1 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-CD28 항체, 항-TIGIT 항체, 항-LAG3 항체, 항-TIM3 항체, 항-GITR 항체, 항-4-1BB 항체, 또는 항-OX-40 항체이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항-TIGIT 항체이다. 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 BMS935559(MDX-1105), 아텍솔리주맙(atexolizumab)(MPDL3280A), 더발루맙(MEDI4736), 및 아벨루맙(MSB0010718C)으로 이루어진 군으로부터 선택된 항-PD-L1 항체이다. 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 이필리무맙(YERVOY) 및 트레멜리무맙(tremelimumab)으로 이루어진 군으로부터 선택된 항-CTLA-4 항체이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 BMS-986016 및 LAG525로 이루어진 군으로부터 선택된 항-LAG-3 항체이다. 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 MEDI6469, MEDI0562, 및 MOXR0916으로 이루어진 군으로부터 선택된 항-OX-40 항체이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 PF-05082566으로 이루어진 군으로부터 선택된 항-4-1BB 항체이다.

[0585] 일부 구현예에서, 조작된 세포는 PD1-결합 모이어티를 포함하는 면역 체크포인트 억제제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, PD1-결합 모이어티(본원에서 "항-PD-1"로서 지칭됨)는 표 8(하기)에서 식별된 항체, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체로부터 선택된다.

[0586] 표 8: PD-1 항체

이름	일명	회사	참고문헌(들)
세미플리맙 (cemiplimab)	Libtayo, 세미플리맙, REGN2810	Regeneron, Sanofi	WO 2015/112800
펨브롤리주맙 (pembrolizumab)	Keytruda, MK-3475, SCH 900475, 람브롤리주맙 (lambrolizumab)	Merck(MSD), Schering-Plough	WO 2008/156712, U.S. 8,354,509, U.S. 8,952,136, U.S. 8,900,587
니볼루맙 (nivolumab)	Opdivo, ONO-4538, MDX-1106, BMS-936558, 5C4	BMS, Medarex, Ono	U.S. 8,728,474, U.S. 8,779,105, U.S. 8,008,449, U.S. 9,067,999, US 9,073,994
토리팔리맙 (toripalimab)	JS001, JS-001, TAB001, 트리프리주맙 (triprizumab)	Junmeng Biosciences, Shanghai Junshi, TopAlliance Bio	Si-Yang Liu 등, *J. Hematol. Oncol.* 10:136(2017)
신틸리맙 (sintilimab)	Tyvyt, IBI308	Adimab, Innovent, Lilly	WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825, WO 2017/133540
LY3434172	-	Lilly, Zymeworks	ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03936959
JTX-4014	-	Jounce Therapeutics Inc.	U.S. 2018/0118829; ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03790488; Papdopolous 등, *Cancer Immunol Immunother* 70(3):763–772(2021))
609 A	609A	3S Bio; Sunshine	ClinicalTrials.gov

[0587]

		Guojian Pharma	식별자: NCT03998345
Sym021	-	Symphogen A/S	Gjetting 등, *mAbs* 11(4): 666-680(2019
LZM009	-	Livzon Pharmaceutical Group	ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03286296
부디갈리맙	ABBV-181, PR-1648817	Abbvie	Powderly 등, *Annals of Oncology* 29(8)(2018); ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03000257
IB	IBI-318	Innovent, Lilly	ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03875157
SCT-I10A	-	Sinocelltech Ltd.	ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03821363
SG001	-	CSPC ZhongQi Pharmaceutical Technology Co., Ltd.	ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03852823
AMP-224	GSK-2661380	Astra Zeneca, Glaxo Smith Kline	Floudas 등, *Clin. Colorectal Cancer* 18(4)(2019)
AMG 404	AMG404	Amgen	ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03853109
AK112	-	Akesobio Australia Pty Ltd	ClinicalTrials.gov 식별자: NCT04047290
CS1003	-	CStone Pharma	Li 등, *Acta Pharmacologica Sinica* 42: 142–148(2021)

[0588]

MEDI0680	AMP-514	Astra Zeneca, Amplimmune, Medimmune	WO 2012/145493, WO 2014/194293
RO7121661	-	Roche	ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03708328
F520	-	Shandong New Time Pharmaceutical Co.	ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03657381
사산리맙 (sasanlimab)	PF-06801591, RN-888	Pfizer	Cho 등, *Annals of Oncology* 30(5)(2019)
BI 754091	BI754091	Boehringer Ingelheim	Kang 등, *J. Clin. Oncology* 38(15)(2020)
세트렐리맙 (cetrelimab)	JNJ-63723283	Janssen Biotech	Rutkowski 등, *J. Clin. Oncology 37:8(*2019)
HerinCAR-PD-1	-	Ningbo Cancer Hospital	ClinicalTrials.gov 식별자: NCT02873390
HX008	-	Taizhou Hanzhong Bio	Zhang 등, *mAbs* 12(1)(2020); ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03704246
짐베렐리맙 (zimberelimab)	WBP3055, GLS-010, AB122	Arcus, Guangzhou Gloria Bio, Harbin Gloria Pharma, WuXi Biologics	US 2019/0270815, Si-Yang Liu 등, *J. Hematol. Oncol.* 10:136(2017)
레티판리맙 (retifanlimab)	MGA012, INCMGA00012	Incyte, MacroGenics	WO 2017/19846
발스틸리맙 (balstilimab)	AGEN2034, AGEN-2034	Agenus, Ludwig Inst., Sloan-Kettering	WO 2017/040790

[0589]

[0590]

피딜리주맙 (pidilizumab)	CT-011, hBat-1, MDV9300	CureTech, Medivation, Teva	Rosenblatt 등, *J Immunother.* 34(5): 409–418(2011)
테리팔리맙 (teripalimab)	-	Henan Cancer Hospital	ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03985670
CBT-501	GB226, GB 226, 제놀림주맙 (Genolimzumab), 제노르맙 (Genormab)	CBT Pharmaceuticals, Genor	ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03053466.
BAT1306	-	Bio-Thera Solutions	Wu 등, *J. Clin. Oncol.* 37(4)(2019)
티슬렐리주맙 (tislelizumab)	BGB-A317	BeiGene, Celgene	WO 2015/35606, US 2015/0079109
AK105	-	Akeso, HanX Bio	ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03866967
스파르탈리주맙 (spartalizumab)	PDR001, BAP049	Dana-Farber, Novartis	WO 2015/112900; Lin 등, *Ann. of Oncology*, 29:8(2018)
프롤골리맙 (prolgolimab)	BCD-100	Biocad	Kaplon 등, *mAbs* 10(2):183-203(2018)
세르플룰리맙 (serplulimab)	HLX10	Henlix Biotech	ClinicalTrials.gov 식별자: NCT04297995
도스타를리맙 (dostarlimab)	ANB011, TSR-042, ABT1, WBP-285	AnaptysBio, Tesaro	WO 2014/179664
캄렐리주맙 (camrelizumab)	SHR-1210	Incyte, Jiangsu Hengrui, Shanghai Hengrui	WO 2015/085847; Si-Yang Liu 등, *J. Hematol. Oncol.*

			10:136(2017)
IBI319	IBI-319	Innovent Biologics(Suzhou) Co. Ltd., Lilly	ClinicalTrials.gov 식별자: NCT04708210
KY1043	-	Kymab	Van Krinks, Kymab 포스터 번호 P625, "KY1043, a novel PD-L1 IL-2 immunocytokine directed towards CD25, delivers potent anti-tumour activity *in vitro* and *in vivo*"
STI-1110	-	Sorrento Therapeutics	WO 2014/194302
CA05100948	항체 948	UCB Biopharma	U.S. 8,993,731
Nb97	MY2935, MY2626	Fudan University, Novamab	Xian 등, *Biochem. & Biophys. Res. Comm's* 519(3), 267-273(2019)
ENUM 388D4	-	Enumeral	Scheuplein 등, *Immunology*, Abstract 4871(2016)
hAb-10D3	hAb-10D3	BPS Bioscience	U.S. 10,759,859
알려지지 않음	-	Isis Innovation	WO 2010/029434
ANB030	-	AnaptysBio Inc.	Grebinoski 등, *Current Opinion in Immunol.* 67: 1-9(2020)
MCLA-134	-	Merus N.V.	WO 2019/009727
hAb21	-	Suzhou Stainwei Biotech Inc.	U.S. 2020/0277376
-	-	Ampsource	U.S. 2019/0367617

[0591]

[0592]

-	-	Reyoung(Suzhou) Biology Science & Technology Co.	U.S. 2019/0071501
-	-	Xencor, Inc.	WO 2018/071918
-	-	Crown Bioscience Inc.	WO 2016/014688
-	-	Beijing Hanmi	U.S. 2020/0299412
-	-	Beijing Hanmi	U.S. 2021/0032343
-	-	Beijing Hanmi	U.S. 2019/0367615
-	-	MabQuest	WO 2016/020856
-	-	Fuso Pharma, Hokkaido U.	WO 2018/034226
-	-	Eureka Therapeutics, Inc., Sloan-Kettering	WO 2016/210129
-	-	Sutro Biopharma, Inc.	WO 2016/077397
-	-	Y-Biologics	U.S. 2019/0248900
-	-	Harbour Biomed Ltd.	WO 2017/016497
-	-	Shanghai PharmaExplorer Co.	Liu 등, *Sci. Rep* 9(1)(2019)
-	-	Bio X Cell	Grasselly 등, *Front Immunol* 9:2100(2018)
-	-	Tongji University	Cai 등, *Invest. New Drugs* 37(5):799-809(2019)
-	-	Janssen Biotech	U.S. 2018/0355061
-	-	Shanghai Henlius Biotech, Inc.	U.S. 2019/0218295

[0593]

-	-	Ultrahuman Nine Ltd.	WO 2019/170898
-	-	CytomX	WO 2017/011580
-	-	Nanjing Legend Biotech	WO 2017/133633
-	-	Aduro Biotech	U.S. 10,494,436
-	-	Sutro Biopharm	U.S. 10,822,414
-	-	Versitech Ltd.	U.S. 10,047,137
-	-	STCube & Co., University of Texas	WO 2016/160792
-	-	Tayu Huaxia Biotech Medivcal Group Co.	U.S. 2019/0144543
-	-	Hangzhou Sumgen Biotechnology	U.S. 2019/0016799
-	-	Jiangsu Hengrui Medicine Co, Shanghai Hengrui Pharmaceutical Co	WO 2015/085847
-	-	Salubris(Chengdu) Biotech Co.	WO 2019/201169
-	-	Kadmon Corp.	U.S. 10,407,502
-	-	Augusta University Research Institute	WO 2019/051164
-	-	Abbvie Biotherapeutics Inc.	WO 2018/053106
-	-	Lyvgen Biopharma Holdings Ltd.	WO 2017/087599
-	-	Crescendo Biologics Ltd.	WO 2018/127711

-	-	Zhejiang Teruisi Pharmaceutics Inc.	U.S. 2019/0322747
-	-	Biosion Inc.	WO 2019/204132
-	-	Celgene Corp.	U.S. 2017/0088618
-	-	Asia Biotech Pte. Ltd.	WO 2017/058115
-	-	The Brigham and Women's Hospital	U.S. 10,934,352
-	-	Singapore Immunology Network(SIgN), Institute of Medical Biology, Agency for Science, Technology and Research(A*STAR)	Seidel 등, *Front. Oncol.* 28(2018)
-	-	Chinese People Liberation Army General Hospital	Sun 등, *J Gastrointest Oncol*. 11(6): 1421–1430(2020)
-	-	Immunomedics Inc.	U.S. 10,669,338
-	-	Xiangtan Tenghua Bio	WO 2018/162944
-	-	Beijing Dongfang Biotech	U.S. 2019/0144541
-	-	REMD Biotherapeutics	WO 2018/119474
-	-	Rinat Neuroscience Corp.	U.S. 10,155,037
-	-	Medimmune, Wyeth	WO 2004/056875
-	-	Fudan University	Yuan 등, *Invest. New Drugs* 39(1): 34-51(2021)

[0594]

[0595] **XI. 유전자 스위치**

[0596] 본원에는 유전자 스위치 폴리펩티드, 리간드-유도성 유전자 스위치 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드, 및 이러한 폴리펩티드 및/또는 폴리뉴클레오티드를 혼입하는 방법 및 시스템이 제공된다. 용어 "유전자 스위치"는 프로모터와 연관된 반응 요소, 및 예를 들면, 하나 이상의 리간드의 존재 하에, 반응 요소 및 프로모터가 혼입되는 유전자의 발현을 조절하는 엑디손 수용체(EcR) 기반 시스템의 조합을 지칭한다. 엄격하게 조절되는 유도성 유전자 발현 시스템 또는 유전자 스위치는 유전자 요법, 세포 내 단백질의 대규모 생산, 세포 기반 고처리량 스크리닝 검정, 기능적 유전체학 및 유전자이식 식물 및 동물에서 특성 조절과 같은 다양한 적용에 유용하다. 이러한 유도성 유전자 발현 시스템은 리간드 유도성 이종 유전자 발현 시스템을 포함할 수 있다.

[0597] 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오티드 또는 추가 폴리뉴클레오티드는 이종 유전자 발현의 리간드-유도성 제어를 위한 유전자 스위치 시스템에 대한 폴리펩티드를 암호화하며, 여기서 유전자 스위치 폴리펩티드는 (a) 제1 핵 수용체 리간드 결합 도메인에 융합된 DNA 결합 도메인을 포함하는 제1 유전자 스위치 폴리펩티드; 및 (b) 제2 핵 수용체 리간드 결합 도메인에 융합된 전사활성화 도메인을 포함하는 제2 유전자 스위치 폴리펩티드를 포함하며; 여기서 제1 유전자 스위치 폴리펩티드 및 제2 유전자 스위치 폴리펩티드는 링커에 의해 연결된다.

[0598] 일부 구현예에서, 유전자 스위치 시스템은 (a) 전사활성화 도메인을 포함하는 제1 유전자 스위치 폴리펩티드; (b) 리간드 결합 도메인에 융합된 DNA 결합 도메인을 포함하는 제2 유전자 스위치 폴리펩티드; 및 (c) 적어도 하나의 이종 폴리펩티드를 포함하며; 여기서 상기 제1 유전자 스위치 폴리펩티드, 상기 제2 유전자 스위치 폴리펩티드 및 상기 이종 폴리펩티드 중 하나는 상기 제1 유전자 스위치 폴리펩티드, 상기 제2 유전자 스위치 폴리펩티드 및 상기 이종 폴리펩티드 중 또 다른 하나에 링커에 의해 연결되고, 여기서 상기 폴리펩티드 링커는 절단가능한 링커 또는 리보솜 스킵핑 링커 서열을 포함한다.

[0599] 이종 폴리펩티드는 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 키메라 수용체(예를 들어, CAR), 세포 태그, 또는 사이토카인일 수 있다.

[0600] 특정 구현예에서, 유전자 스위치 시스템은 WO 2018/132494에 기재된 유형의 것이다.

[0601] 일부 구현예에서, DNA 결합 도메인은 GAL4(GAL4 DBD), LexA DBD, 전사 인자 DBD, 스테로이드/갑상선 호르몬 핵 수용체 슈퍼패밀리 구성원 DBD, 박테리아 LacZ DBD, 및 효모 DBD 중 적어도 하나를 포함한다. 다른 구현예에서, DNA 결합 도메인은 서열번호: 638의 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 전사활성화 도메인은 VP16 전사활성화 도메인 및 B42 산성 활성인자 전사활성화 도메인 중 적어도 하나를 포함한다. 다른 경우에, 전사활성화 도메인은 서열번호: 632에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 핵 수용체 리간드 결합 도메인 및 제2 핵 수용체 리간드 결합 도메인 중 적어도 하나는 엑디손 수용체(EcR), 유비퀴틴 수용체, 고아 수용체 1, NER-1, 스테로이드 호르몬 핵 수용체 1, 레티노이드 X 수용체 상호작용 단백질-15, 간 X 수용체 β, 스테로이드 호르몬 수용체 유사 단백질, 간 X 수용체, 간 X 수용체 α, 파르네소이드 X 수용체, 수용체 상호작용 단백질 14, 및 파르네솔 수용체, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 핵 수용체 리간드 결합 도메인, 제2 핵 수용체 리간드 결합 도메인, 및 리간드 결합 도메인 중 적어도 하나는 서열번호: 640 또는 642의 엑디손 수용체 폴리펩티드 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 핵 수용체 리간드 결합 도메인은 서열번호: 634의 RxR 도메인 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체이다.

[0602] 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오티드는 GAL4(GAL4 DBD), LexA DBD, 전사 인자 DBD, 스테로이드/갑상선 호르몬 핵 수용체 슈퍼패밀리 구성원 DBD, 박테리아 LacZ DBD, 및 효모 DBD, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체 중 적어도 하나를 암호화한다. 다른 구현예에서, DNA 결합 도메인은 서열번호: 639에 제시된 바와 같은 뉴클레오티드 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오티드는 VP16 전사활성화 도메인 및 B42 산성 활성인자 전사활성화 도메인 중 적어도 하나를 암호화한다. 다른 경우에, 전사활성화 도메인은 서열번호: 633에 제시된 바와 같은 뉴클레오티드 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 일부 구현예에서, 제1 핵 수용체 리간드 결합 도메인, 제2 핵 수용체 리간드 결합 도메인, 및 리간드 결합 도메인 중 적어도 하나는 서열번호: 641 또는 643 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 일부 구현예에서, 제1 핵 수용체 리간드 결합 도메인, 제2 핵 수용체 리간드 결합 도메인, 및 리간드 결합 도메인 중 적어도 하나는 서열번호: 635 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다.

[0603] 또 다른 구현예에서, 제1 유전자 스위치 폴리펩티드는 EcR 핵 수용체 리간드 결합 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 융합된 GAL4 DBD, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하고, 제2 유전자 스위치 폴리펩티드는 레티노이드 수용체 X(RXR) 핵 수용체 리간드 결합 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 융합된 VP16 전사활성화 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 경우에, 제1 유전자 스위치 폴리펩티드 및 제2 유전자 스위치 폴리펩티드는 2A, GSG-2A, GSG 링커(서열번호: 531), SGSG 링커(서열번호: 533), 퓨린링크 이의 변이체 및 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 링커에 의해 연결된다.

[0604] 일부 경우에, 제1 핵 수용체 리간드 결합 도메인 및 제2 핵 수용체 리간드 결합 도메인 중 적어도 하나는 서열번호: 640 또는 642에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체 중 임의의 하나를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 유전자 스위치 폴리펩티드는 EcR 핵 수용체 리간드 결합 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 융합된 GAL4 DBD, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하고, 제2 유전자 스위치 폴리펩티드는 레티노이드 수용체 X(RXR) 핵 수용체 리간드 결합 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 융합된 VP16 전사활성화 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, EcR 핵 수용체 리간드 결합 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 융합된 Ga14 DBD, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 644 또는 646에 제시된 바와 같은 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하고, 레티노이드 수용체 X(RXR) 핵 수용체 리간드 결합 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 융합된 VP16 전사활성화 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는는 서열번호: 636에 제시된 바와 같은 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다.

[0605] 일부 경우에, 제1 핵 수용체 리간드 결합 도메인 및 제2 핵 수용체 리간드 결합 도메인 중 적어도 하나는 서열번호: 641 또는 643에 제시된 바와 같은 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 일부 구현예에서, EcR 핵 수용체 리간드 결합 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 융합된 Ga14 DBD, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 645 또는 647에 제시된 바와 같은 뉴클레오티드 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화되고, 레티노이드 수용체 X(RXR) 핵 수용체 리간드 결

합 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 융합된 VP16 전사활성화 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열번호: 637의 뉴클레오티드 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다.

[0606] 임의의 전술한 유전자 스위치 구현예에서, 링커는 절단가능한 링커, 리보솜 스킵핑 링커 서열 또는 IRES 링커일 수 있다. 일부 경우에, 링커는 IRES 링커이고 서열번호: 702 또는 703의 서열을 포함하는 핵산 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 의해 암호화된다. 다른 경우에, 링커는 절단가능한 링커 또는 리보솜 스킵핑 링커 서열이다. 일부 구현예에서, 절단가능한 링커 또는 리보솜 스킵핑 링커 서열은 2A 링커, p2A 링커, T2A 링커, F2A 링커, E2A 링커, GSG-2A 링커, GSG 링커, SGSG 링커, 퓨린링크 링커 이의 변이체 및 유도체 중 하나 이상을 포함한다. 다른 구현예에서, 절단가능한 링커 또는 상기 리보솜 스킵핑 링커 서열은 서열번호: 527, 529, 531, 533, 535, 537, 539, 541, 543, 545, 547, 549, 551, 553, 555, 557 및 559 중 임의의 하나에 제시된 바와 같은 서열을 갖거나 서열번호: 528, 530, 532, 534, 536, 538, 540, 542, 544, 546, 548, 550, 552, 554, 556, 558, 및 560 중 임의의 하나에 제시된 바와 같은 서열에 의해 암호화된다.

[0607] 임의의 유전자 스위치 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 임의의 조성물의 제1 유전자 스위치 폴리펩티드, 제2 유전자 스위치 폴리펩티드, 항원-결합 폴리펩티드, 및 이종 폴리펩티드 중 적어도 하나의 발현은 프로모터에 의해 조절될 수 있으며, 여기서 프로모터는 조직-특이적 프로모터 또는 EF1A 프로모터 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체이다. 일부 경우에, 프로모터는 WO 2018/132494의 서열번호: 58 및 59의 서열, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 포함한다. 다른 경우에, 프로모터는 T-세포-특이적 반응 요소를 포함하는 조직-특이적 프로모터이다. 또 다른 경우에, 조직-특이적 프로모터는 하나 이상의 NFAT 반응 요소(들)를 포함한다. 또 다른 경우에, NFAT 반응 요소는 WO 2018/132494의 서열번호: 51 내지 57 중 임의의 하나의 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 갖는다.

[0608] 구현예에서, 적어도 하나의 이종 폴리펩티드의 발현은 유도성 프로모터에 의해 변형된다. 일부 구현예에서, 유도성 프로모터는 WO 2018/132494의 서열번호: 40 내지 64 중 임의의 하나의 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 갖는다. 다른 구현예에서, 유도성 프로모터는 제1 유전자 스위치 폴리펩티드 및 제2 유전자 스위치 폴리펩티드 중 적어도 하나에 의해 조절된다.

[0609] 임의의 전술한 폴리뉴클레오티드가 본원에 기재된 바와 같은 벡터에 포함될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0610] 또한 본원에는 효과기 세포에서 이종 유전자의 발현을 조절하는 방법이 제공되며, 방법은 (a) 본원에 기재된 바와 같은 제1 및 제2 유전자 스위치 폴리펩티드의 폴리펩티드 및 이종 폴리펩티드를 암호화하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 효과기 세포로 도입하는 단계; 및 (b) 효과기 세포를 이종 폴리펩티드를 암호화하는 유전자의 발현을 유도하기에 충분한 양의 리간드와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0611] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 효과기 세포에서 이종 유전자의 발현을 조절하는 방법에서 리간드는 다음 중 적어도 하나를 포함한다: (2S,3R,5R,9R,10R,13R,14S,17R)-17-[(2S,3R)-3,6-디하이드록시-6-메틸헵탄-2-일]-2,3,14-트리하이드록시-10,13-디메틸- 2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-데카하이드로- 1H-사이클로펜타[a]페난트렌-6-온; N'-(3,5-디메틸벤조일)-N'-[(3R)-2,2-디메틸-3-헥사닐]-2-에틸-3-메톡시벤조하이드라지드; 5-메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-카르복실산 N'-(3,5-디메틸-벤조일)-N'-(1-에틸-2,2-디메틸-프로필)-하이드라지드; 5-메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-카르복실산 N'-(3,5-디메톡시-4-메틸-벤조일)-N'-(1-에틸-2,2-디메틸-프로필)-하이드라지드; 5-메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-카르복실산 N'-(1-tert-부틸-부틸)-N'-(3,5-디메틸-벤조일)-하이드라지드; 5-메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-카르복실산 N'-(1-tert-부틸-부틸)-N'-(3,5-디메톡시-4-메틸-벤조일)-하이드라지드; 5-에틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-카르복실산 N'-(3,5-디메틸-벤조일)-N'-(1-에틸-2,2-디메틸-프로필)-하이드라지드; 5-에틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-카르복실산 N'-(3,5-디메톡시-4-메틸-벤조일)-N'-(1-에틸-2,2-디메틸-프로필)-하이드라지드; 5-에틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-카르복실산 N'-(1-tert-부틸-부틸)-N'-(3,5-디메틸-벤조일)-하이드라지드; 5-에틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-카르복실산 N'-(1-tert-부틸-부틸)-N'-(3,5-디메톡시-4-메틸-벤조일)-하이드라지드; 3,5-디메틸-벤조산 N-(1-에틸-2,2-디메틸-프로필)-N'-(3-메톡시-2-메틸-벤조일)-하이드라지드; 3,5-디메톡시-4-메틸-벤조산 N-(1-에틸-2,2-디메틸-프로필)-N'-(3-메톡시-2-메틸-벤조일)-하이드라지드; 3,5-디메틸-벤조산 N-(1-tert-부틸-부틸)-N'-(3-메톡시-2-메틸-벤조일)-하이드라지드; 3,5-디메톡시-4-메틸-벤조산 N-(1-tert-부틸-부틸)-N'-(3-메톡시-2-메틸-벤조일)-하이드라지드; 3,5-디메틸-벤조산 N-(1-에틸-2,2-디메틸-프로필)-N'-(2-에틸-3-메톡시-벤조일)-하이드라지드; 3,5-디메톡시-4-메틸-벤조산 N-(1-에틸-2,2-디메틸-프로필)-N'-(2-에틸-3-메톡시-벤조일)-하이드라지드; 3,5-디메틸-벤조산 N-(1-tert-부틸-부틸)-N'-(2-에틸-3-메톡시-벤

조일)-하이드라지드; 3,5-디메톡시-4-메틸-벤조산 N-(1-tert-부틸-부틸)-N'-(2-에틸-3-메톡시-벤조일)-하이드라지드; 2-메톡시-니코틴산 N-(1-tert-부틸-펜틸)-N'-(4-에틸-벤조일)-하이드라지드; 3,5-디메틸-벤조산 N-(2,2-디메틸-1-페닐-프로필)-N'-(4-에틸-벤조일)-하이드라지드; 3,5-디메틸-벤조산 N-(1-tert-부틸-펜틸)-N'-(3-메톡시-2-메틸-벤조일)-하이드라지드; 및 3,5-디메톡시-4-메틸-벤조산 N-(1-tert-부틸-펜틸)-N'-(3-메톡시-2-메틸-벤조일)-하이드라지드.

[0612] 일부 경우에, 본원에 제공된 바와 같은 효과기 세포에서 폴리펩티드를 암호화하는 유전자의 발현은 리간드의 존재 하에 발현과 비교하여, 리간드의 부재 하에 감소되거나 제거된다. 특정 경우에, 상기 이종 폴리펩티드의 발현은 추가 양의 리간드를 제공함으로써 회복된다.

[0613] 일부 구현예에서, 유전자 스위치 시스템의 하나 이상의 발현 카세트는 다음 중 하나 이상을 추가로 포함한다: (a) 하나 이상의 재조합효소 부착 부위; 및 (b) 세린 재조합효소를 암호화하는 서열. 다른 구현예에서, 하나 이상의 발현 카세트는 다음 중 하나 이상을 추가로 포함한다: (a) 비-유도성 프로모터; 및 (b) 유도성 프로모터.

[0614] 일부 구현예에서, 제1 및 제2 유전자 스위치 폴리펩티드 중 하나는 링커에 의해 이종 폴리펩티드에 연결될 수 있다.

[0615] 일부 구현예에서, 제1 및 제2 유전자 스위치 폴리펩티드는 IRES 링커인 폴리펩티드 링커에 의해 연결된다.

[0616] 일부 구현예에서, 발현 카세트는 제2 이종 폴리펩티드를 암호화하는 제2 유전자를 추가로 포함할 수 있다.

[0617] 일부 구현예에서, 제공된 바와 같은 유전자 스위치 시스템은 숙주 세포에 이종 유전자를 통합하기 위한 것이며, 여기서 숙주 세포와 세린 재조합효소 및 하나 이상의 재조합효소 부착 부위의 존재 하에 하나 이상의 발현 카세트의 접촉 시, 이종 유전자는 숙주 세포에 통합된다. 특정 구현예에서, 유전자 스위치 시스템은 리간드를 추가로 포함하며, 여기서 이종 유전자는 리간드에 의한 숙주 세포의 접촉 시 숙주 세포에서 발현된다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 재조합효소 부착 부위는 파지 게놈 재조합 부착 부위(attP) 또는 박테리아 게놈 재조합 부착 부위(attB)를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 세린 재조합효소는 SF370일 수 있다.

[0618] 일부 경우에, 발현 카세트는 WO 2018/132494의 서열번호: 131 내지 126 중 임의의 하나의 서열 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 갖는다.

[0619] 특정 구현예에서, 유전자 스위치 시스템의 유도성 프로모터는 전사활성화 도메인에 의해 활성화될 수 있다. 유전자 스위치 시스템은 단일 벡터 또는 다중 벡터에 포함될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0620] EcR-기반 유전자 스위치의 초기 버전은 드로소필라 멜라노가스테르(*Drosophila melanogaster*) EcR(DmEcR) 및 무스 무스쿨루스(*Mus musculus*) RXR(MmRXR) 폴리펩티드를 사용하였고 스테로이드인 포나스테론A(ponasterone A)의 존재 하에 이들 수용체가 포유류 세포주 및 유전자이식 마우스에서 리포터 유전자를 전사활성화시킴을 나타내었다(Christopherson 등, 1992; No 등, 1996). 나중에, Suhr 등, 1998은 비-스테로이드성 엑디손 작용제인 테부페노지드(tebufenozide)가 외인성 이종이량체 파트너의 부재 하에 봄빅스 모리(Bombyx mori) EcR(BmEcR)을 통해 포유류 세포에서 리포터 유전자의 높은 수준의 전사활성화를 유도하였음을 나타내었다.

[0621] 국제 특허 출원 번호 PCT/US97/05330(WO 97/38117) 및 PCT/US99/08381(WO99/58155)은 외인성 유전자 및 엑디손 수용체를 포함하는 DNA 작제물이 그에 대한 리간드의 존재, 및 임의적으로 침묵 파트너로서 작용할 수 있는 수용체의 존재 하에, 엑디손 반응 요소에 결합하여 유전자 발현을 유도하는 엑디손 수용체를 포함하는 제2 DNA 작제물에 의해 활성화되는 외인성 유전자의 발현을 조절하는 방법을 개시한다. 이 예에서, 엑디손 수용체는 드로소필라 멜라노가스테르로부터 단리되었다. 전형적으로, 이러한 시스템은 최적의 활성화를 제공하기 위해 침묵 파트너, 바람직하게는 레티노이드 X 수용체(RXR)의 존재를 필요로 한다. 포유류 세포에서, 곤충 엑디손 수용체(EcR)는 포유류 레티노이드 X 수용체(RXR)와 이종이량체화할 수 있으며, 이에 의해, 리간드 의존적 방식으로 표적 유전자 또는 이종 유전자의 발현을 조절하는 데 사용될 수 있다. 국제 특허 출원 번호 PCT/US98/14215(WO 99/02683)는 누에나방 봄빅스 모리로부터 단리된 엑시손 수용체가 외인성 이량체 파트너에 대한 필요 없이 포유류 시스템에서 기능적임을 개시한다.

[0622] 미국 특허 번호 6,265,173은 수용체의 스테로이드/갑상선 슈퍼패밀리의 다양한 구성원이 드로소필라 멜라노가스테르 울트라스피라클(ultraspiracle) 수용체(USP) 또는 유전자 발현 시스템에서 사용하기 위한 USP의 적어도 이량체화 도메인을 포함하는 이의 단편과 조합할 수 있음이 개시된다. 미국 특허 번호 5,880,333은 전사활성화 도메인 및 DNA 결합 도메인이 2 개의 상이한 하이브리드 단백질 상에 위치된 식물에서 사용되는 드로소필라 멜라노가스테르 EcR 및 울트라스피라클(USP) 이종이량체 시스템을 개시한다. 이들 경우 각각에서, 전사활성화 도메

인 및 DNA 결합 도메인(국제 특허 출원 번호 PCT/US98/14215에서와 같이 천연 EcR 또는 국제 특허 출원 번호 PCT/US97/05330에서와 같이 변형된 EcR)은 단일 분자로 통합되었고 다른 이종이량체성 파트너인 USP 또는 RXR은 천연 상태에서 사용되었다.

[0623] 국제 특허 출원 번호 PCT/US01/0905는 전사활성화 및 DNA 결합 도메인을 2 개의 상이한 단백질에 배치함으로써 서로 분리하여 리간드의 부재 하에 배경 활성을 크게 감소시키고 리간드의 존재 하에 배경에 비해 활성을 유의하게 증가시키는 엑디손 수용체-기반 유도성 유전자 발현 시스템을 개시한다. 이 2-하이브리드 시스템은 출원 PCT/US97/05330 및 PCT/US98/14215에 개시된 2 개의 시스템과 비교하여 유의하게 개선된 유도성 유전자 발현 조절 시스템이다. 2-하이브리드 시스템은 DNA 결합 도메인이 유전자 상의 DNA 결합 부위에 결합할 때, 전사활성화 도메인이 프로모터를 보다 효과적으로 활성화시키도록 전사 활성화 도메인을 DNA 결합 도메인에 비해 보다 유리한 위치로 가져오는 한 쌍의 상호작용 단백질의 능력을 이용하는 것으로 여겨진다(예를 들어, 미국 특허 번호 5,283,173 참조). 2-하이브리드 유전자 발현 시스템은 2 개의 유전자 발현 카세트를 포함하며; 첫번째는 핵 수용체 폴리펩티드에 융합된 DNA 결합 도메인을 암호화하고, 두번째는 상이한 핵 수용체 폴리펩티드에 융합된 전사활성화 도메인을 암호화한다. 리간드의 존재 하에, 항체와 TGF-β 사이토카인 트랩의 상호작용을 촉진하여, DNA 결합 도메인 및 전사활성화 도메인의 이량체화를 초래하는 형태 변화가 유도되는 것으로 여겨진다. DNA 결합 및 전사활성화 도메인은 2 개의 상이한 분자 상에 상주하므로, 리간드의 부재 하에 배경 활성이 크게 감소된다.

[0624] 2-하이브리드 시스템의 특정 변형은 또한 스테로이드성 리간드 예를 들어, 포나스테론 A("PonA") 또는 무리스테론 A(muristerone A)("MurA")와 비교할 때, 비-스테로이드성 리간드 예를 들어, 디아실하이드라진에 대한 개선된 민감성을 제공할 수 있다. 즉, 스테로이드와 비교할 때, 비-스테로이드성 리간드는 더 낮은 리간드 농도에서 더 높은 유전자 전사 활성을 제공하였다. 또한, 2-하이브리드 시스템은 비변형된 RXR이 스위칭 파트너로서 사용될 때 발생할 수 있는 RXR의 과발현으로 인해 일부 부작용을 피한다. 바람직한 2-하이브리드 시스템에서, EcR 또는 RXR의 천연 DNA 결합 및 전사활성화 도메인은 제거되고 결과적으로, 이들 하이브리드 분자는 세포에 존재하는 다른 스테로이드 호르몬 수용체와 상호작용할 기회가 적어, 부작용 감소를 초래한다.

[0625] 엑디손 수용체(EcR)는 핵 수용체 슈퍼패밀리의 구성원이며 슈퍼패밀리 1, 그룹 H(본원에서 "그룹 H 핵 수용체"로 언급됨)로 분류된다. 각 그룹의 구성원은 E(리간드 결합) 도메인에서 40-60% 아미노산 동일성을 공유한다(Laudet 등, Unified Nomenclature System for the Nuclear Receptor Subfamily, 1999; Cell 97: 161-163). 엑디손 수용체 외에도, 이 핵 수용체 슈퍼패밀리 1, 그룹 H의 다른 구성원은 다음을 포함한다: 유비퀴터스 수용체(UR), 고아 수용체 1(OR-1), 스테로이드 호르몬 핵 수용체 1(NER-1), RXR 상호작용 단백질-15(RIP-15), 간 x 수용체 β(LXRβ), 스테로이드 호르몬 수용체 유사 단백질(RLD-1), 간 x 수용체(LXR), 간 x 수용체 α(LXRα), 파르네소이드 x 수용체(FXR), 수용체 상호작용 단백질 14(RIP-14), 및 파르네솔 수용체(HRR-1).

[0626] 일부 경우에, 유도성 프로모터("IP")는 Intrexon Corporation의 RHEOSWITCH® 유전자 스위치와 같은 소분자 리간드-유도성 2 개의 폴리펩티드 엑디손 수용체-기반 유전자 스위치일 수 있다. 일부 경우에, 유전자 스위치는 다음에 기재된 시스템 중 임의의 것에 기재되나 이에 제한되지 않는 엑디손-기반 수용체 구성요소로부터 선택될 수 있다: PCT/US2001/009050(WO 2001/070816); 미국 특허 번호 7,091,038; 7,776,587; 7,807,417; 8,202,718; PCT/US2001/030608(WO 2002/029075); 미국 특허 번호 8,105,825; 8,168,426; PCT/US52002/005235(WO 2002/066613); 미국 출원 번호 10/468,200(미국 공개 번호 20120167239); PCT/US2002/005706(WO 2002/066614); 미국 특허 번호 7,531,326; 8,236,556; 8,598,409; PCT/U52002/005090(WO 2002/066612); 미국 특허 번호 8,715,959(미국 공개 번호 20060100416); PCT/US2002/005234(WO 2003/027266); 미국 특허 번호 7,601,508; 7,829,676; 7,919,269; 8,030,067; PCT/U52002/005708(WO 2002/066615); 미국 출원 번호 10/468,192(미국 공개 번호 20110212528); PCT/US2002/005026(WO 2003/027289); 미국 특허 번호 7,563,879; 8,021,878; 8,497,093; PCT/US2005/015089(WO 2005/108617); 미국 특허 번호 7,935,510; 8,076,454; PCT/U52008/011270(WO 2009/045370); 미국 출원 번호 12/241,018(미국 공개 번호 20090136465); PCT/US2008/011563(WO 2009/048560); 미국 출원 번호 12/247,738(미국 공개 번호 20090123441); PCT/US2009/005510(WO 2010/042189); 미국 출원 번호 13/123,129(미국 공개 번호 20110268766); PCT/US2011/029682(WO 2011/119773); 미국 출원 번호 13/636,473(미국 공개 번호 20130195800); PCT/US2012/027515(WO 2012/122025); WO 2018/132494(PCT/US2018/013196); 및 미국 특허 번호 9,402,919.

[0627] 본원에 사용된 바와 같이, 리간드-활성화 엑디손 수용체-기반 유전자 스위치에 적용된 바와 같은 용어 "리간드"는 유전자 발현을 자극하기 위해 유전자 스위치를 활성화하는 능력(즉, 내부에 폴리뉴클레오티드(예를 들어,

mRNA, miRNA 등) 및/또는 폴리펩티드의 리간드 유도성 발현을 제공)을 갖는 다양한 용해도의 소분자(예컨대 디아실하이드라진 화합물)이다. 이러한 리간드의 예는 다음에 기재된 것들을 포함하나 이에 제한되지 않는다: WO 2004/072254(PCT/US2004/003775); WO 2004/005478(PCT/US2003/021149); WO 2005/017126(PCT/US2004/005149); WO 2004/078924(PCT/US2004/005912); WO 2008/153801(PCT/US2008/006757); WO 2009/114201(PCT/US2009/001639); WO 2013/036758(PCT/US2012/054141); WO 2014/144380(PCT/US2014/028768); 및, WO 2016/044390(PCT/US2015/050375).

[0628] 리간드의 예는 또한 미국 특허 번호: 6,258,603; 6,013,836; 5,117,057; 5,530,028; 5,378,726; 7,304,161; 7,851,220; 8,748,125; 9,272,986; 7,456,315; 7,563,928; 8,524,948; 9,102,648; 9,169,210; 9,255,273; 및, 9,359,289에 개시된 것들과 같은 엑디손, 20-하이드록시엑디손, 포나스테론 A, 무리스테론 A 등과 같은 엑디스테로이드, 9-시스-레티노산, 레티노산의 합성 유사체, N,N'-디아실하이드라진; 미국 특허 번호: 8,669,072; 및, 8,895,306에 기재된 바와 같은 옥사디아졸린; 유럽 출원 번호 2,461,809에 개시된 것들과 같은 디벤조일알킬 시아노하이드라진; 미국 특허 번호 5,225,443에 개시된 것들과 같은 N-알킬-N,N'-디아로일하이드라진; 유럽 출원 번호 234,994에 개시된 것들과 같은 N-아실-N-알킬카르보닐하이드라진; 미국 특허 번호 4,985,461에 기재된 것들과 같은 N-아로일-N-알킬-N'-아로일하이드라진; 미국 특허 번호: 7,375,093; 8,129,355; 및, 9,802,936에 기재된 것들과 같은 아미도케톤; 및 3,5-디-tert-부틸-4-하이드록시-N-이소부틸-벤즈아미드, 8-O-아세틸하르파지드, 옥시스테롤, 22(R) 하이드록시콜레스테롤, 24(S) 하이드록시콜레스테롤, 25-에폭시콜레스테롤, T0901317, 5-알파-6-알파-에폭시콜레스테롤-3-술페이트(ECHS), 7-케토콜레스테롤-3-술페이트, 파메솔, 담즙산, 1,1-비포스포네이트 에스테르, 유충 호르몬 III 등을 포함하는 다른 유사한 물질을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본 발명에 유용한 디아실하이드라진 리간드의 예는 RG-115819(3,5-디메틸-벤조산 N-(1-에틸-2,2-디메틸-프로필)-N'-(2-메틸-3-메톡시벤조일)-하이드라지드), RG-115932((R)-3,5-디메틸-벤조산 N-(1-tert-부틸-부틸)N'-(2-에틸-3-메톡시-벤조일)-하이드라지드), 및 RG-115830(3,5-디메틸-벤조산 N-(1-tert-부틸-부틸)-N'-(2-에틸-3-메톡시-벤조일)-하이드라지드)을 포함한다. 예를 들어, WO 2008/153801(PCT/US2008/006757); 및, WO 2013/036758(PCT/US2012/054141)을 참조한다.

[0629] 예를 들어, 엑디손 수용체-기반 유전자 스위치에 대한 리간드는 임의의 적합한 리간드로부터 선택될 수 있다. 자연 발생 엑디손 또는 엑디손 유사체(예를 들어, 20-하이드록시엑디손, 무리스테론 A, 포나스테론 A, 포나스테론 B, 포나스테론 C, 26-요오도포나스테론 A, 이노코스테론 또는 26-메실이노코스테론) 및 비-스테로이드 유도인자는 모두 본 발명의 유전자 스위치에 대한 리간드로서 사용될 수 있다. 미국 특허 번호 6,379,945는 스테로이드 및 특정 비-스테로이드성 유도인자 모두에 반응성인 유전자 스위치로서 작용할 수 있는 헬리오티스 비레센스(Heliothis virescens)("HEcR")로부터 단리된 곤충 스테로이드 수용체를 기재한다. 비-스테로이드성 유도인자는 예를 들어: 낮은 제조 비용, 대사 안정성, 곤충, 식물, 또는 포유류의 부재, 및 환경 수용성을 포함하는 여러 이유로 인해, 스테로이드 및 비-스테로이드 유도인자 모두에 반응성인 이 시스템 및 많은 다른 시스템에서 스테로이드에 비해 뚜렷한 이점을 갖는다. 미국 특허 번호 6,379,945는 엑디손-기반 유전자 스위치를 위한 리간드로서 2 개의 디벤조일하이드라진, 1,2-디벤조일-1-tert-부틸-하이드라진 및 테부페노지드(N-(4-에틸벤조일)-N'-(3,5-디메틸벤조일)-N'-tert-부틸-하이드라진)의 유용성을 기재한다. 또한 미국 특허 번호 5,117,057에 기재된 것들과 같은 다른 디벤조일하이드라진이 리간드로서 본 발명에 포함된다. 드로소필라 멜라노가스테르로부터의 엑디손 수용체에 대한 화학적 리간드로서 테부페노지드의 사용이 또한 미국 특허 번호 6,147,282에 개시되어 있다. 엑디손 리간드의 추가의 비제한적인 예는 3,5-디-tert-부틸-4-하이드록시-N-이소부틸-벤즈아미드, 8-O-아세틸하르파지드, 1,2-디아실 하이드라진, N'-치환된-N,N'-이치환된 하이드라진, 디벤조일알킬 시아노하이드라진, N-치환된-N-알킬-N,N-디아로일 하이드라진, N-치환된-N-아실-N-알킬, 카르보닐 하이드라진 또는 N-아로일-N'-알킬N'-아로일 하이드라진이다. (미국 특허 번호 6,723,531 참조).

[0630] 일 구현예에서, 엑디손-기반 유전자 스위치 시스템을 위한 리간드는 디아실하이드라진 리간드 또는 키랄 디아실하이드라진 리간드이다. 유전자 스위치 시스템에 사용되는 리간드는 화학식 I의 화합물일 수 있으며:

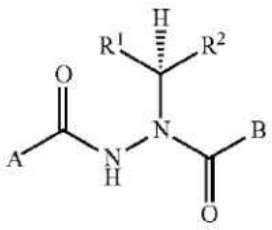


화학식 I

[0631]

[0632] 여기서 A는 알콕시, 아릴알킬옥시 또는 아릴옥시이고; B는 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이고; R1 및 R2는 독립적으로 임의적으로 치환된 알킬, 아릴알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 임의적으로 치환된 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 알케닐, 임의적으로 치환된 알키닐, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로, 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 결정질 형태 또는 무정형 형태이다.

[0633] 또 다른 구현예에서, 리간드는 화학식 II의 거울상이성질체적으로 풍부한 화합물일 수 있으며:

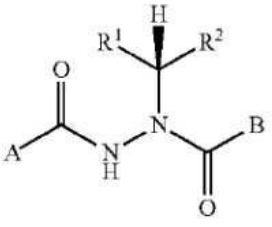


화학식 II

[0634]

[0635] 여기서 A는 알콕시, 아릴알킬옥시, 아릴옥시, 아릴알킬, 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이고; B는 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이고; R1 및 R2는 독립적으로 임의적으로 치환된 알킬, 아릴알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 임의적으로 치환된 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 알케닐, 임의적으로 치환된 알키닐, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로, 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이되; 단, R1은 R2와 동일하지 않고; 여기서 R1 및 R2를 보유하는 비대칭 탄소 원자에서 절대 배열은 주로 S이거나; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 결정질 형태 또는 무정형 형태이다.

[0636] 특정 구현예에서, 리간드는 화학식 III의 거울상이성질체적으로 풍부한 화합물일 수 있으며:



화학식 III

[0637]

[0638] 여기서 A는 알콕시, 아릴알킬옥시, 아릴옥시, 아릴알킬, 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이고; B는 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이고; R1 및 R2는 독립적으로 임의적으로 치환된 알킬, 아릴알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 임의적으로 치환된 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 알케닐, 임의적으로 치환된 알키닐, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로, 임의적으로 치환된 아릴 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이되; 단, R1은 R2와 동일하지 않고; 여기서 R1 및 R2를 보유하는 비대칭 탄소 원자에서 절대 배열은 주로 R이거나; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 결정질 형태 또는 무정형 형태이다.

[0639] 일 구현예에서, 리간드는 적어도 95%의 거울상이성질체 과잉을 갖는 (R)-3,5-디메틸-벤조산 N-(1-tert부틸-부틸)-N'-(2-에틸-3-메톡시-벤조일)-하이드라지드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 결정질 형태 또는 무정형 형태일 수 있다.

[0640] 화학식 I의 디아실하이드라진 리간드 및 화학식 II 또는 III의 키랄 디아실하이드라진 리간드는, 엑디손-기반 유전자 스위치 시스템과 함께 사용될 때, 본 발명의 치료적 폴리펩티드 또는 치료적 폴리뉴클레오티드의 발현의 외부 일시적 조절 수단을 제공한다. 미국 특허 번호: 8,076,517; 8,884,060; 및, 9,598,355를 참조한다.

[0641] 본 발명에 사용되는 리간드는 염을 형성할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기 산 및 염기로 형성된 산성 및/또는 염기성 염을 나타낸다. 게다가, 화학식 I, II 또는 III의 화합물이 염기성 모이어티 및 산성 모이어티를 둘 다 함유하는 경우, 쌍성이온("내부 염")이 형성될 수 있고 본원에 사용된 바와 같은 용어 "염(들)"에 포함된다. 약제학적으로 허용되는(즉, 무독성, 생리학적으로 허용되는) 염이 사용되지만, 다른 염이 또한 예를 들어, 제조 동안 이용될 수 있는 단리 또는 정제 단계에 유용하다. 화학식 I, II 또

는 III의 화합물의 염은 예를 들어, 화합물을 염이 침전되는 것과 같은 매질 또는 수성 매질에서 등가량과 같은 양의 산 또는 염기와 반응시킨 후 동결건조시킴으로써 형성될 수 있다.

[0642] 염기성 모이어티를 함유하는 리간드는 다양한 유기 및 무기 산으로 염을 형성할 수 있다. 예시적인 산 부가 염은 아세테이트(예컨대 아세트산 또는 트리할로아세트산, 예를 들어, 트리플루오로아세트산으로 형성된 것들), 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로클로라이드(염산으로 형성됨), 하이드로브로마이드(브롬화수소로 형성됨), 하이드로요오다이드, 2-하이드록시에탄술포네이트, 락테이트, 말레에이트(말레산으로 형성됨), 메탄술포네이트(메탄술폰산으로 형성됨), 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술파네이트(예컨대 술푸르산으로 형성된 것들), 술포네이트(예컨대 본원에 언급된 것들), 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트 예컨대 토실레이트, 운데카노에이트 등을 포함한다.

[0643] 산성 모이어티를 함유하는 리간드는 다양한 유기 및 무기 염기로 염을 형성할 수 있다. 예시적인 염기성 염은 암모늄 염, 나트륨, 리튬, 및 칼륨 염과 같은 알칼리 금속 염, 칼슘 및 마그네슘 염과 같은 알칼린 토 금속 염, 벤자틴, 디사이클로헥실아민, 하이드라바민(N,N-비스(데하이드로아비에틸)에틸렌디아민으로 형성됨), N-메틸-D-글루카민, N-메틸-D-글루카미드, t-부틸 아민과 같은 유기 염기(예를 들어, 유기 아민)를 갖는 염, 및 아르기닌, 리신 등과 같은 아미노산을 갖는 염을 포함한다.

[0644] 유도성 유전자 발현 시스템을 위한 리간드의 비제한적인 예는 또한 FK506 결합 도메인을 활용하는 것들을 포함하며 FK506, 사이클로스포린 A, 또는 라파마이신(Rapamycin)이다. FK506, 라파마이신, 및 그들의 유사체는 미국 특허 번호: 6,649,595; 6,187,757; 7,276,498; 및 7,273,874에 개시되어 있다.

[0645] 일부 구현예에서, 유도성 유전자 발현을 위한 디아실하이드라진 리간드는 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 또는 120 mg의 단위 일일 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 디아실하이드라진 리간드는 약 5 mg의 단위 일일 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 디아실하이드라진 리간드는 약 10 mg의 단위 일일 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 디아실하이드라진 리간드는 약 15 mg의 단위 일일 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 디아실하이드라진 리간드는 약 20 mg의 단위 일일 용량으로 매일 투여된다.

[0646] 일부 구현예에서, 사이토카인, 세포 태그 및/또는 CAR은 유전자 전사를 위한 유도성 프로모터의 제어 하에 있을 수 있다. 일 측면에서, 유도성 프로모터는 유전자 스위치 리간드 유도성 프로모터일 수 있다. 일부 경우에, 유도성 프로모터는 RHEOSWITCH® 유전자 스위치와 같은 소분자 리간드-유도성 2 개의 폴리펩티드 엑디손 수용체-기반 유전자 스위치일 수 있다. 일부 경우에, 사용되는 유전자 스위치 시스템은 WO 2018/132494에 기재된 것일 수 있다.

[0647] 일부 구현예에서, 상기 기재된 사이토카인은 유전자 전사를 위한 유도성 프로모터의 제어 하에 있을 수 있다. 일 측면에서, 유도성 프로모터는 유전자 스위치 리간드 유도성 프로모터일 수 있다. 일부 경우에, 유도성 프로모터는 RHEOSWITCH® 유전자 스위치와 같은 소분자 리간드-유도성 2 개의 폴리펩티드 엑디손 수용체-기반 유전자 스위치일 수 있다. 일부 경우에, 사용되는 유전자 스위치 시스템은 WO 2018/132494에 기재된 것일 수 있다.

[0648] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 변형된 면역 효과기 세포는 유전자 전사를 위한 유도성 프로모터의 제어 하에 있을 수 있다. 일 측면에서, 유도성 프로모터는 유전자 스위치 리간드 유도성 프로모터일 수 있다. 일부 경우에, 유도성 프로모터는 WO2018/132494에 기재된 바와 같은 RHEOSWITCH® 유전자 스위치와 같은 소분자 리간드-유도성 2 개의 폴리펩티드 엑디손 수용체-기반 유전자 스위치일 수 있다.

[0649] **XII. 변형된 면역 효과기 세포**

[0650] 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 miRNA, CAR, 사이토카인, 및/또는 세포 태그를 발현하는 변형된 면역 효과기 세포가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 변형된 면역 효과기 세포는 변형된 T 세포 및/또는 자연 살해(NK) 세포이다. T 세포 또는 T 림프구는 세포 매개 면역에 관여하는 백혈구의 하위유형이다. 예시적인 T 세포는 T 헬퍼 세포, 세포독성 T 세포, TH17 세포, 줄기 기억 T 세포(TSCM), 나이브(naïve) T 세포, 기억 T 세포, 효과기 T 세포, 조절 T 세포, 또는 자연 살해 T 세포를 포함한다. 특정 측면에서, 본원에 기재된 구현예는 변형된 면역 효과기 세포(예를 들어, T-세포, Treg, NK-세포 또는 NK T-세포)를 제조 및/또는 확장하는 것을 포함한다. 이는 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 miRNA, CAR, 사이토카인, 및/또는 세포 태그를 암호화하는 DNA(또는

RNA) 작제물을 함유하는 발현 벡터로 세포를 형질감염시킴으로써 달성될 수 있다. 본 개시내용의 세포는 인간 또는 동물 세포일 수 있음이 이해되어야 한다.

[0651] T 헬퍼 세포(TH 세포)는 B 세포의 형질 세포 및 기억 B 세포로의 성숙, 및 세포독성 T 세포 및 대식세포의 활성화를 포함하는, 면역학적 과정에서 다른 백혈구를 돕는다. 일부 경우에, TH 세포는 세포 표면 상의 CD4 당단백질의 발현으로 인해 CD4+ T 세포로 알려져 있다. T 헬퍼 세포는 항원-제시 세포(APC)의 표면 상에서 발현되는, MHC 클래스 II 분자에 의해 펩티드 항원과 함께 제시될 때 활성화된다. 일단 활성화되면, 그들은 빠르게 분열하여 활성 면역 반응을 조절하거나 돕는 사이토카인이라 불리는 작은 단백질을 분비한다. 이들 세포는 TH1, TH2, TH3, TH17, Th9, 또는 TFH를 포함하는 여러 하위유형 중 하나로 분화할 수 있으며, 이는 상이한 유형의 면역 반응을 용이하게 하기 위해 상이한 사이토카인을 분비한다. APC로부터의 신호전달은 T 세포를 특정 하위유형으로 지시한다.

[0652] 세포독성 T 세포(TC 세포 또는 CTL)는 바이러스-감염된 세포 및 종양 세포를 파괴하고, 또한 이식 거부에 연루된다. 이들 세포는 표면 상의 CD8 당단백질을 발현하므로 CD8+ T 세포로도 알려져 있다. 이들 세포는 모든 유핵 세포 상에 존재하는 MHC 클래스 I 분자와 연관된 항원에 결합함으로써 그들의 표적을 인식한다. IL-10, 아데노신, 및 조절 T 세포에 의해 분비되는 다른 분자를 통해, CD8+ 세포는 자가면역질환을 예방하는 알레르기 상태로 비활성화될 수 있다.

[0653] 기억 T 세포는 감염이 해결된 후 장시간 지속되는 항원-특이적 T 세포의 하위집합이다. 그들은 동족 항원에 재노출 시 많은 수의 효과기 T 세포로 빠르게 확장하여, 면역계에 과거 감염에 대한 "기억"을 제공한다. 기억 T 세포는 다음 하위유형을 포함한다: 줄기 기억 T 세포(TSCM), 중추 기억 T 세포(TCM 세포) 및 2 가지 유형의 효과기 기억 T 세포(TEM 세포 및 TEMRA 세포). 기억 세포는 CD4+ 또는 CD8+일 수 있다. 기억 T 세포는 세포 표면 단백질 CD45RO, CD45RA 및/또는 CCR7을 발현할 수 있다.

[0654] 이전에 억제인자 T 세포로 알려진 조절 T 세포(Treg 세포)는 면역학적 관용을 유지하는 역할을 한다. 그들의 주요 역할은 면역 반응이 끝날 무렵 T 세포 매개 면역을 차단하고 흉선에서 음성 선택 과정을 피한 자가반응 T 세포를 억제하는 것이다.

[0655] 자연 살해 T 세포(NKT 세포)는 적응 면역계와 선천적 면역계를 연결한다. 주요 조직적합성 복합체(MHC) 분자에 의해 제시된 펩티드 항원을 인식하는 통상적인 T 세포와 달리, NKT 세포는 CD1d라고 불리는 분자에 의해 제시된 당지질 항원을 인식한다. 일단 활성화되면, 이들 세포는 Th 및 Tc 세포 둘 다에 대해 주어진 기능(즉, 사이토카인 생산 및 세포용해/세포 사멸 분자의 방출)을 수행할 수 있다. 그들은 또한 일부 종양 세포 및 헤르페스 바이러스로 감염된 세포를 인식하고 제거할 수 있다.

[0656] 자연 살해(NK) 세포는 선천적 면역계의 세포독성 림프구 유형이다. 일부 경우에, NK 세포는 바이러스 감염 및/또는 종양 형성에 대한 1차 방어선을 제공한다. NK 세포는 감염된 세포 또는 암성 세포에 제시된 MHC를 검출하고, 사이토카인 방출을 촉발하고, 후속적으로 용해 및 세포자멸사를 유도할 수 있다. NK 세포는 항체 및/또는 MHC의 부재 하에 스트레스 받은 세포를 추가로 검출하여, 빠른 면역 반응을 허용할 수 있다.

[0657] **A. 면역 효과기 세포 공급원**

[0658] 특정 측면에서, 본원에 기재된 구현예는 CAR을 암호화하는 DNA(또는 RNA) 작제물을 함유하는 발현 벡터로 세포를 형질감염시킨 다음, 임의적으로, 먹이 세포, 재조합 항원, 또는 수용체에 대한 항체로 세포를 자극하여 세포가 증식하도록 하는 것을 포함하는 변형된(항원-특이적 재지시된) 면역 효과기 세포(예를 들어, T-세포, Treg, NK-세포 또는 NK T-세포)를 제조 및/또는 확장하는 방법을 포함한다. 특정 측면에서, CAR을 발현하도록 조작된 세포(또는 세포 집단)는 줄기 세포, CD34+ 제대혈 세포, iPS 세포, iPS 세포로부터 분화된 T 세포, 면역 효과기 세포 또는 이들 세포의 전구체이다.

[0659] 면역 효과기 세포의 공급원은 동종이계 공급원 및 자가 공급원을 모두 포함할 수 있다. 일부 경우에 면역 효과기 세포는 줄기 세포 또는 유도 만능 줄기 세포(iPSC)로부터 분화될 수 있다. 따라서, 구현예에 따라 조작하기 위한 세포는 제대혈, 말초 혈액, 인간 배아 줄기 세포, 또는 iPSC로부터 단리될 수 있다. 예를 들어, 동종이계 T 세포는 키메라 항원 수용체를 포함하도록(임의적으로, 기능적 TCR이 없도록) 변형될 수 있다. 일부 측면에서, 면역 효과기 세포는 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)로부터 유래된 T 세포와 같은 1차 인간 T 세포이다. PBMC는 말초 혈액으로부터 또는 G-CSF(과립구 콜로니 자극 인자)로 자극 후 골수, 또는 제대혈로부터 수집될 수 있다. 일 측면에서, 면역 효과기 세포는 Pan T 세포이다. 형질감염 또는 형질도입(예를 들어, CAR 발현 작제물 사용) 후, 세포는 즉시 주입될 수 있거나 동결 보존될 수 있다. 특정 측면에서, 형질감염 또는 형질도입 후, 세포는

주입 준비가 될 때까지 IL-2 및/또는 IL-21을 포함할 수 있는 사이토카인 바스(bath)에서 보존될 수 있다. 특정 측면에서, 형질감염 후, 세포는 세포로의 유전자 전달 후 약 1, 2, 3, 4, 5 일 또는 그 이상 이내에 벌크 집단으로서 생체외에서 수일, 수주, 또는 수개월 동안 증식될 수 있다. 추가 측면에서, 형질감염 후, 형질감염체가 클로닝되고 클론은 단일 통합되거나 에피솜으로 유지된 발현 카세트 또는 플라스미드의 존재를 입증하며, 키메라 항원 수용체의 발현이 생체외에서 확장된다. 확장을 위해 선택된 클론은 항원-발현 표적 세포를 특이적으로 인식하고 용해하는 능력을 입증한다. 재조합 T 세포는 IL-2, 또는 공통 감마-쇄에 결합하는 다른 사이토카인(예를 들어, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, 및 기타)으로의 자극에 의해 확장될 수 있다. 재조합 T 세포는 인공 항원 제시 세포로 자극하여 확장될 수 있다. 재조합 T 세포는 인공 항원 제시 세포 상에서 또는 T 세포 표면 상에서 CD3을 가교하는 OKT3과 같은 항체로 확장될 수 있다. 재조합 T 세포의 하위집합은 자기 비드 기반 단리 방법 및/또는 형광 활성화 세포 분류 기술을 사용하여 추가로 선택되고 AaPC와 함께 추가로 배양될 수 있다. 추가 측면에서, 유전적으로 변형된 세포는 동결보존될 수 있다. 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 세포는 동결보존되지 않는다.

[0660] T 세포는 또한 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위의 조직, 복수, 흉막 삼출액, 비장 조직, 및 종양을 포함하는 다수의 공급원으로부터 수득될 수 있다. 본 발명의 특정 구현예에서, 당업계에서 이용가능한 임의의 수의 T 세포주가 사용될 수 있다. 본 발명의 특정 구현예에서, T 세포는 Ficoll® 분리와 같은 당업자에게 알려진 임의의 수의 기술을 사용하여 대상체로부터 수집된 혈액 단위로부터 수득될 수 있다. 일부 구현예에서, 개체의 순환 혈액으로부터의 세포는 성분채집술(apheresis)에 의해 수득된다. 성분채집술 생성물은 전형적으로 T 세포, 단핵구, 과립구, B 세포, 다른 유핵 백혈구, 적혈구, 및 혈소판을 포함하는 림프구를 함유한다. 일 구현예에서, 성분채집술에 의해 수집된 세포를 세척하여 혈장 분획을 제거하고 후속 처리 단계를 위한 적절한 완충액 또는 배지에 세포를 넣을 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 세포를 포스페이트 완충 염수(PBS)로 세척한다. 대안적인 구현에에서, 세척 용액은 칼슘이 없고 마그네슘이 없을 수 있거나 전부는 아니지만 많은 2가 양이온이 없을 수 있다. 칼슘의 부재 하에 초기 활성화 단계는 확대된 활성화로 이어진다. 당업자는 세척 단계가 제조업체의 지침에 따라 반자동 "유동형(flow-through)" 원심분리(예를 들어, Cobe 2991 세포 처리기, Baxter CytoMate, 또는 Haemonetics Cell Saver 5)를 사용하는 것과 같은 당업자에게 알려진 방법에 의해 달성될 수 있음을 용이하게 이해할 것이다. 세척 후, 세포를 예를 들어, Ca^{2+}-무함유, Mg^{2+}- 무함유 PBS, PlasmaLyte A, 또는 완충액이 있거나 없는 다른 식염수 용액과 같은 다양한 생체적합성 완충액에 재현탁할 수 있다. 대안적으로, 성분채집술 샘플의 바람직하지 않은 구성요소를 제거할 수 있고 세포를 배양 배지에 직접 재현탁할 수 있다.

[0661] 또 다른 구현예에서, T 세포는 예를 들어, PERCOLL® 구배를 통한 원심분리 또는 역류 원심분리 용출법에 의해 적혈구 세포를 용해시키고 단핵구를 고갈시킴으로써 말초 혈액 림프구로부터 단리된다. $CD3^+$, $CD28^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD45RA^+$, 및 $CD45RO^+$ T 세포와 같은 T 세포의 특이적 하위집단은 양성 또는 음성 선택 기술에 의해 추가로 단리될 수 있다. 또 다른 구현예에서, CD14+ 세포는 T-세포 집단으로부터 고갈된다. 예를 들어, 일 구현예에서, T 세포는 원하는 T 세포의 양성 선택에 충분한 시간 동안 DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T와 같은 항-CD3/항-CD28(즉, 3x28)-접합된 비드와 함께 인큐베이션함으로써 단리된다. 일 구현예에서, 시간은 약 30 분이다. 추가 구현예에서, 시간은 30 분 내지 36 시간 또는 그 이상의 범위 및 그 사이의 모든 정수 값이다. 추가 구현예에서, 시간은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 시간이다. 또 다른 구현예에서, 시간은 10 내지 24 시간이다. 일 구현예에서, 인큐베이션 시간은 24 시간이다. 백혈병 환자로부터 T 세포의 단리를 위해, 24 시간과 같은 더 긴 인큐베이션 시간의 사용은 세포 수율을 증가시킬 수 있다. 더 긴 인큐베이션 시간은 종양 조직 또는 면역 손상된 개체로부터 종양 침윤 림프구(TIL)를 단리하는 것과 같이, 다른 세포 유형과 비교하여 T 세포가 거의 없는 임의의 상황에서 T 세포를 단리하는 데 사용될 수 있다. 또한, 더 긴 인큐베이션 시간의 사용은 CD8+ T 세포 포획의 효율성을 증가시킬 수 있다. 따라서, T 세포가 CD3/CD28 비드에 결합하게 하는 시간을 단순히 단축 또는 연장하고/하거나 비드 대 T 세포의 비율을 증가 또는 감소시킴으로써(본원에 추가로 기재된 바와 같음), T 세포의 하위집단은 배양 시작 시 또는 과정 동안 다른 시점에서 우선적으로 선택될 수 있다. 추가로, 비드 또는 다른 표면 상의 항-CD3 및/또는 항-CD28 항체의 비율을 증가 또는 감소시킴으로써, T 세포의 하위집단은 배양 시작 시 또는 다른 원하는 시점에서 우선적으로 선택될 수 있다. 당업자는 여러 선택 차례가 또한 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있음을 인식할 것이다. 특정 구현예에서, 선택 절차를 수행하고 활성화 및 확장 과정에서 "선택되지 않은" 세포를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. "선택되지 않은" 세포는 또한 추가 선택 차례에 적용될 수 있다.

[0662] 음성 선택에 의한 T 세포 집단의 풍부화는 음성으로 선택된 세포에 고유한 표면 마커에 대해 지시된 항체의 조합으로 달성될 수 있다. 한 가지 방법은 음성으로 선택된 세포 상에 존재하는 세포 표면 마커에 대해 지시된 모노클로날 항체의 칵테일을 사용하는 음성 자기 면역부착 또는 유세포 분석을 통한 세포 분류 및/또는 선택이다. 예를 들어, 음성 선택에 의해 $CD4^+$ 세포를 풍부화하기 위해, 모노클로날 항체 칵테일은 전형적으로 CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR, 및 CD8에 대한 항체를 포함한다. 특정 구현예에서, 전형적으로 $CD4^+$, $CD25^+$, $CD62L^{hi}$, $GITR^+$, 및 $FoxP3^+$를 발현하는 조절 T 세포에 대해 풍부화하거나 양성으로 선택하는 것이 바람직할 수 있다. 대안적으로, 특정 구현예에서, T 조절 세포는 항-CD25 접합된 비드 또는 다른 유사한 선택 방법에 의해 고갈된다.

[0663] 양성 또는 음성 선택에 의해 원하는 세포 집단을 단리하기 위해, 세포 및 표면(예를 들어, 비드와 같은 입자)의 농도가 달라질 수 있다. 특정 구현예에서, 세포 및 비드의 최대 접촉을 보장하기 위해 비드 및 세포가 함께 혼합되는 부피를 유의하게 감소시키는 것(즉, 세포의 농도를 증가시키는 것)이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 일 구현예에서, 20억 개 세포/ml의 농도가 사용된다. 일 구현예에서, 10억 개 세포/ml의 농도가 사용된다. 추가 구현예에서, 1억 개 초과의 세포/ml가 사용된다. 추가 구현예에서, 1000만, 1500만, 2000만, 2500만, 3000만, 3500만, 4000만, 4500만, 또는 5000만 개 세포/ml의 세포 농도가 사용된다. 또 다른 구현예에서, 7500만, 8000만, 8500만, 9000만, 9500만, 또는 1억 개 세포/ml의 농도가 사용된다. 추가 구현예에서, 1억 2500만 또는 1억 5000만 개 세포/ml의 농도가 사용될 수 있다. 고농도를 사용하면 세포 수율, 세포 활성화, 및 세포 확장의 증가를 초래할 수 있다. 또한, 높은 세포 농도의 사용은 CD28-음성 T 세포와 같은 관심 표적 항원을 약하게 발현할 수 있는 세포, 또는 종양 세포가 많이 존재하는 샘플(즉, 백혈병 혈액, 종양 조직 등)의 보다 효율적인 포획을 허용한다. 이러한 세포 집단은 치료적 가치를 가질 수 있고 수득하는 것이 바람직할 것이다. 예를 들어, 고농도의 세포를 사용하면 정상적으로 CD28 발현이 더 약한 $CD8^+$ T 세포의 보다 효율적인 선택을 허용한다.

[0664] 관련 구현예에서, 더 낮은 농도의 세포를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. T 세포 및 표면(예를 들어, 비드와 같은 입자)의 혼합물을 유의하게 희석함으로써, 입자와 세포 사이의 상호작용이 최소화된다. 이것은 입자에 결합될 다량의 원하는 항원을 발현하는 세포를 선택한다. 예를 들어, $CD4^+$ T 세포는 높은 수준의 CD28을 발현하고 희석 농도에서 $CD8^+$ T 세포보다 더 효율적으로 포획된다. 일 구현예에서, 사용되는 세포의 농도는 $5x10^6$/ml이다. 다른 구현예에서, 사용되는 농도는 약 $1x10^5$/ml 내지 $1x10^6$/ml, 및 그 사이의 임의의 정수 값일 수 있다.

[0665] 다른 구현예에서, 세포는 2-10℃ 또는 실온에서 다양한 속도로 다양한 시간 동안 회전기에서 인큐베이션될 수 있다.

[0666] 자극을 위한 T 세포는 또한 세척 단계 후에 동결될 수 있다. 혈장 및 혈소판을 제거하는 세척 단계 후에, 세포는 동결 용액에 현탁될 수 있다. 많은 동결 용액 및 매개변수가 당업계에 알려져 있고 이 맥락에서 유용할 것이지만, 한 가지 방법은 20% DMSO 및 8% 인간 혈청 알부민을 함유하는 PBS, 또는 10% 덱스트란 40 및 5% 덱스트로스를 함유하는 배양 배지, 20% 인간 혈청 알부민 및 7.5% DMSO, 또는 31.25% Plasmalyte-A, 31.25% 덱스트로스 5%, 0.45% NaCl, 10% 덱스트란 40 및 5% 덱스트로스, 20% 인간 혈청 알부민, 및 7.5% DMSO 또는 예를 들어, Hespan 및 PlasmaLyte A를 함유하는 다른 적합한 세포 동결 배지를 사용하는 것을 수반하며, 이어서 세포를 분당 1℃의 속도로 -80℃로 동결시키고 액체 질소 저장 탱크의 증기상에 저장한다. -20℃ 또는 액체 질소에서 즉시 제어되지 않은 동결 뿐만 아니라 다른 제어된 동결 방법이 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 동결보존된 세포는 본원에 기재된 바와 같이 해동 및 세척되고 본 발명의 방법을 사용하여 활성화하기 전에 실온에서 1 시간 동안 방치되게 한다.

[0667] 또한 특정 구현예에서 본원에 기재된 바와 같은 확장된 세포가 필요할 수 있기 전 시기에 대상체로부터 혈액 샘플 또는 성분채집술 생성물을 수집하는 것이 제공된다. 이와 같이, 확장될 세포의 공급원은 필요한 임의의 시점에 수집될 수 있고, T 세포와 같은 원하는 세포는 본원에 기재된 것들과 같은 T 세포 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 임의의 수의 질환 또는 병태에 대한 T 세포 요법에서 나중에 사용하기 위해 단리 및 동결된다. 일 구현예에서 혈액 샘플 또는 성분채집술은 일반적으로 건강한 대상체로부터 취해진다. 특정 구현예에서, 혈액 샘플 또는 성분채집술은 질환이 발생할 위험이 있지만, 아직 질환이 발생하지 않은 일반적으로 건강한 대상체로부터 취해지고, 관심 세포는 나중에 사용하기 위해 단리 및 동결된다. 특정 구현예에서, T 세포는 확장되고, 동결되고, 나중에 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 샘플은 본원에 기재된 바와 같은 특정 질환의 진단 직후 그러나 임의의 치료 전에 환자로부터 수집된다. 추가 구현예에서, 세포는 제제 예컨대 나탈리주맙(natalizumab), 에팔리주맙(efalizumab), 항바이러스제, 화학요법, 방사선, 면역억제제, 예컨대 사이클로스포린, 아자티오프린, 메

토트렉세이트, 마이코페놀레이트, 및 FK506, 항체, 또는 다른 면역절제제 예컨대 CAMPATH, 항-CD3 항체, 사이톡산, 플루다라빈, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 마이코페놀산, 스테로이드, FR901228, 및 방사선 조사를 사용한 치료를 포함하나 이에 제한되지 않는, 임의의 수의 관련 치료 양식 전에 대상체로부터의 혈액 샘플 또는 성분채집술로부터 단리된다. 이들 약물은 칼슘 의존적 포스파타제 칼시뉴린을 억제하거나(사이클로스포린 및 FK506) 성장 인자 유도 신호전달에 중요한 p70S6 키나제를 억제한다(라파마이신)(Liu 등, *Cell* 66:807-815, (1991); Henderson 등, *Immun* 73:316-321, (1991); Bierer 등, *Curr. Opin. Immun* 5:763-773, (1993)). 추가 구현예에서, 세포는 환자를 위해 단리되고 골수 또는 줄기 세포 이식, 화학요법제 예컨대, 플루다라빈을 사용하는 T 세포 절제 요법, 외부-빔 방사선 요법(XRT), 사이클로포스파미드, 또는 항체 예컨대 OKT3 또는 CAMPATH와 함께(예를 들어, 전에, 동시에 또는 후에) 나중에 사용하기 위해 동결된다. 또 다른 구현예에서, 세포는 CD20, 예를 들어, 리툭산(Rituxan)과 반응하는 제제와 같은 B-세포 절제 요법 후 치료를 위해 이전에 단리되고 나중에 사용하기 위해 동결될 수 있다.

[0668] 본 발명의 추가 구현예에서, T 세포는 치료 직후에 환자로부터 수득된다. 이와 관련하여, 특정 암 치료, 특히 면역계를 손상시키는 약물로 치료 후, 환자가 정상적으로 치료로부터 회복하는 기간 동안 치료 직후에, 수득된 T 세포의 품질은 생체외에서 확장하는 능력에 대해 최적이거나 개선될 수 있음이 관찰되었다. 마찬가지로, 본원에 기재된 방법을 사용하여 생체외 조작 후, 이들 세포는 향상된 생착 및 생체내 확장을 위한 바람직한 상태에 있을 수 있다. 따라서, 이 회복 단계 동안, T 세포, 수지상 세포, 또는 조혈 계통의 다른 세포를 포함하는 혈액 세포를 수집하는 것이 본 발명의 맥락 내에서 고려된다. 추가로, 특정 구현예에서, 동원(예를 들어, GM-CSF를 사용한 동원) 및 조건화 레지멘은 대상체에서 특히 요법 후 정의된 시간 창 동안 특정 세포 유형의 재증식, 재순환, 재생, 및/또는 확장이 선호되는 조건을 생성하는 데 사용된다. 예시적인 세포 유형은 T 세포, B 세포, 수지상 세포, 및 면역계의 다른 세포를 포함한다.

[0669] **B. 면역 효과기 세포의 활성화 및 확장**

[0670] 본원에 기재된 CAR을 발현하기 위한 면역 효과기 세포의 조작 전이든 이후든, 세포는 일반적으로 예를 들어, 미국 특허 번호 6,352,694; 6,534,055; 6,905,680; 6,692,964; 5,858,358; 6,887,466; 6,905,681; 7,144,575; 7,067,318; 7,172,869; 7,232,566; 7,175,843; 5,883,223; 6,905,874; 6,797,514; 6,867,041; 및 미국 특허 출원 공개 번호 20060121005에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 활성화 및 확장될 수 있다.

[0671] 일반적으로, 본원에 기재된 면역 효과기 세포는 CD3/TCR 복합체 연관 신호를 자극하는 제제 및 세포의 표면 상에서 공자극 분자를 자극하는 리간드에 부착된 표면과의 접촉에 의해 확장된다. 특히, 세포 집단은 본원에 기재된 바와 같이, 예컨대 항-CD3 항체, 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 표면 상에 고정화된 항-CD2 항체와의 접촉, 또는 칼슘 이오노포어와 함께 단백질 키나제 C 활성인자(예를 들어, 브리오스타틴)와의 접촉에 의해 자극될 수 있다. 세포 표면 상의 보조 분자의 공자극을 위해, 보조 분자에 결합하는 리간드가 사용된다. 예를 들어, T 세포 집단은 T 세포의 증식을 자극하기에 적절한 조건 하에 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체와 접촉될 수 있다. $CD4^+$ T 세포 또는 $CD8^+$ T 세포의 증식을 자극하기 위해, 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체. 항-CD28 항체의 예는 9.3, B-T3, XR-CD28(Diaclone, 프랑스 브장송)을 포함하며 당업계에 통상적으로 알려진 다른 방법이 사용될 수 있다(Berg 등, *Transplant Proc.* 30(8):3975-3977, (1998); Haanen 등, *J. Exp. Med.* 190(9):13191328, (1999); Garland 등, *J. Immunol Meth.* 227(1-2):53-63, (1999)).

[0672] 특정 구현예에서, 면역 효과기 세포에 대한 1차 자극 신호 및 공자극 신호는 상이한 프로토콜에 의해 제공될 수 있다. 예를 들어, 각 신호를 제공하는 제제는 용액 내에 있거나 표면에 결합될 수 있다. 표면에 결합될 때, 제제는 동일한 표면(즉, "*시스*" 형성) 또는 별개의 표면(즉,"*트랜스*" 형성)에 결합될 수 있다. 대안적으로, 하나의 제제는 표면 및 용액 내 다른 제제에 결합될 수 있다. 일 구현예에서, 공자극 신호를 제공하는 제제는 세포 표면에 결합되고 1차 활성화 신호를 제공하는 제제는 용액 내에 있거나 표면에 결합된다. 특정 구현예에서, 두 제제는 용액 내에 있을 수 있다. 또 다른 구현예에서, 제제는 가용성 형태일 수 있고, 이어서 Fc 수용체를 발현하는 세포 또는 항체 또는 제제에 결합할 다른 결합제와 같은 표면에 가교될 수 있다. 이와 관련하여, 예를 들어, 본 발명에서 T 세포를 활성화하고 확장하는 데 사용하기 위해 고려되는 인공 항원 제시 세포(aAPC)에 대해 미국 특허 출원 공개 번호 20040101519 및 20060034810을 참조한다.

[0673] 일 구현예에서, 2 개의 제제는 동일한 비드, 즉, "*시스*"로, 또는 별개의 비드, 즉, "*트랜스*"로 비드 상에 고정화된다. 예로서, 1차 활성화 신호를 제공하는 제제는 항-CD3 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고 공자극 신호를 제공하는 제제는 항-CD28 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고; 두 제제는 동등한 분자량으로 동일한 비드에 공동 고정화된다. 일 구현예에서, $CD4^+$ T 세포 확장 및 T 세포 성장을 위해 비드에 결합된 각 항체의 1:1 비율이

사용된다. 본 발명의 특정 측면에서, 1:1의 비율을 사용하여 관찰된 확장과 비교하여 T 세포 확장의 증가가 관찰되도록 하는 비드에 결합된 항 CD3:CD28 항체의 비율이 사용된다. 일 특정 구현예에서 1:1의 비율을 사용하여 관찰된 확장과 비교하여 약 1 내지 약 3 배 증가가 관찰된다. 일 구현예에서, 비드에 결합된 CD3:CD28 항체의 비율은 100:1 내지 1:100 범위 및 그 사이의 모든 정수 값이다. 본 발명의 일 측면에서, 항-CD3 항체보다 더 많은 항-CD28 항체가 입자에 결합되며, 즉, CD3:CD28의 비율은 1 미만이다. 본 발명의 특정 구현예에서, 비드에 결합된 항 CD28 항체 대 항 CD3 항체의 비율은 2 초과:1이다. 일 특정 구현예에서, 비드에 결합된 항체의 1:100 CD3:CD28 비율이 사용된다. 또 다른 구현예에서, 비드에 결합된 항체의 1:75 CD3:CD28 비율이 사용된다. 추가 구현예에서, 비드에 결합된 항체의 1:50 CD3:CD28 비율이 사용된다. 또 다른 구현예에서, 비드에 결합된 항체의 1:30 CD3:CD28 비율이 사용된다. 일부 구현예에서, 비드에 결합된 항체의 1:10 CD3:CD28 비율이 사용된다. 또 다른 구현예에서, 비드에 결합된 항체의 1:3 CD3:CD28 비율이 사용된다. 또 다른 구현예에서, 비드에 결합된 항체의 3:1 CD3:CD28 비율이 사용된다.

[0674] 1:500 내지 500:1의 입자 대 세포의 비율 및 그 사이의 임의의 정수 값이 T 세포 또는 다른 표적 세포를 자극하는 데 사용될 수 있다. 당업자가 용이하게 이해할 수 있는 바와 같이, 입자 대 세포의 비율은 표적 세포에 대한 입자 크기에 의존할 수 있다. 예를 들어, 작은 크기의 비드는 몇 개의 세포에만 결합할 수 있는 반면, 더 큰 비드는 많은 세포에 결합할 수 있다. 특정 구현예에서 세포 대 입자의 비율은 1:100 내지 100:1 범위 및 그 사이의 임의의 정수 값이고 추가 구현예에서 비율은 1:9 내지 9:1 및 그 사이의 임의의 정수 값을 포함하고, 또한 T 세포를 자극하는 데 사용될 수 있다. T 세포 자극을 초래하는 항-CD3-결합된 입자 및 항-CD28-결합된 입자 대 T 세포의 비율은 상기 언급된 바와 같이 달라질 수 있지만, 특정 값은 1:100, 1:50, 1:40, 1:30, 1:20, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 및 15:1을 포함하며 하나의 비율은 T 세포 당 적어도 1:1 입자이다. 일 구현예에서, 1:1 또는 그 이하의 입자 대 세포의 비율이 사용된다. 일 특정 구현예에서, 입자:세포 비율은 1:5이다. 추가 구현예에서, 입자 대 세포의 비율은 자극 일수에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 일 구현예에서, 입자 대 세포의 비율은 첫째 날에 1:1 내지 10:1이고 1:1 내지 1:10의 최종 비율(첨가 일의 세포 카운트 기준)로 이후에 최대 10 일 동안 추가 입자가 매일 또는 격일로 세포에 첨가된다. 일 특정 구현예에서, 입자 대 세포의 비율은 자극 첫째 날에 1:1이고 자극 셋째 날 및 다섯째 날에 1:5로 조정된다. 또 다른 구현예에서, 입자는 자극 첫째 날에 1:1, 및 자극 셋째 날 및 다섯째 날에 1:5의 최종 비율에 근거하여 매일 또는 격일로 첨가된다. 또 다른 구현예에서, 입자 대 세포의 비율은 자극 첫째 날에 2:1이고 자극 셋째 날 및 다섯째 날에 1:10으로 조정된다. 또 다른 구현예에서, 입자는 자극 첫째 날에 1:1, 및 자극 셋째 날 및 다섯째 날에 1:10의 최종 비율에 근거하여 매일 또는 격일로 첨가된다. 당업자는 다양한 다른 비율이 본 발명에 사용하기에 적합할 수 있음을 이해할 것이다. 특히, 비율은 입자 크기 및 세포 크기와 유형에 따라 달라질 것이다.

[0675] 본원에 기재된 추가 구현예에서, T 세포와 같은 면역 효과기 세포는 제제 코팅된 비드와 조합되고, 비드 및 세포는 후속적으로 분리된 다음, 세포가 배양된다. 대안적인 구현예에서, 배양 전에, 제제 코팅된 비드 및 세포는 분리되지 않지만 함께 배양된다. 추가 구현예에서, 비드 및 세포는 먼저 자기력과 같은 힘의 적용에 의해 농축되어, 세포 표면 마커의 증가된 결찰을 초래하여 세포 자극을 유도한다.

[0676] 예로서, 세포 표면 단백질은 항-CD3 및 항-CD28이 부착된 상자성 비드(3x28 비드)가 T 세포와 접촉하게 함으로써 결찰될 수 있다. 일 구현예에서 세포(예를 들어, 10^4 내지 10^9 개의 T 세포) 및 비드(예를 들어, 1:1 비율로 DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T 상자성 비드, 또는 Miltenyi Biotec의 MACS® MicroBeads)는 완충액, 예를 들어, PBS(칼슘 및 마그네슘과 같은 2가 양이온 불포함)에서 조합된다. 다시, 당업자는 임의의 세포 농도가 사용될 수 있음을 용이하게 이해할 수 있다. 예를 들어, 표적 세포는 샘플에서 매우 드물 수 있고 샘플의 0.01%만 포함하거나 또는 전체 샘플(즉, 100%)이 관심 표적 세포를 포함할 수 있다. 따라서, 임의의 세포 수는 본 발명의 맥락 내에 있다. 특정 구현예에서, 세포 및 입자의 최대 접촉을 보장하기 위해, 입자 및 세포가 함께 혼합되는 부피를 유의하게 감소시키는 것(즉, 세포의 농도를 증가시키는 것)이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 일 구현예에서, 약 20억 개 세포/ml의 농도가 사용된다. 또 다른 구현예에서, 1억 개 초과의 세포/ml가 사용된다. 추가 구현예에서, 1000만, 1500만, 2000만, 2500만, 3000만, 3500만, 4000만, 4500만, 또는 5000만 개 세포/ml의 농도가 사용된다. 또 다른 구현예에서, 7500만, 8000만, 8500만, 9000만, 9500만, 또는 1억 개 세포/ml의 세포 농도가 사용된다. 추가 구현예에서, 1억 2500만 또는 1억 5000만 개 세포/ml의 농도가 사용될 수 있다. 고농도를 사용하면 세포 수율, 세포 활성화, 및 세포 확장의 증가를 초래할 수 있다. 추가로, 높은 세포 농도의 사용은 CD28-음성 T 세포와 같은 관심 표적 항원을 약하게 발현할 수 있는 세포의 보다 효율적인 포획을 허용한다. 이러한 세포 집단은 치료적 가치를 가질 수 있고 특정 구현예에서 수득하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어,

고농도의 세포를 사용하면 정상적으로 CD28 발현이 더 약한 CD8+ T 세포의 보다 효율적인 선택을 허용한다.

[0677] 본원에 기재된 일 구현예에서, 혼합물은 수 시간(약 3 시간) 내지 약 14 일 또는 그 사이의 임의의 시간당 정수 값 동안 배양될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 혼합물은 21 일 동안 배양될 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서 비드 및 T 세포는 약 8 일 동안 함께 배양된다. 또 다른 구현예에서, 비드 및 T 세포는 2-3 일 동안 함께 배양된다. T 세포의 배양 시간이 60 일 이상일 수 있도록 여러 주기의 자극이 또한 바람직할 수 있다. T 세포 배양에 적합한 조건은 혈청(예를 들어, 소 태아 또는 인간 혈청), 인터류킨-2(IL-2), 인슐린, IFN-.감마., IL-4, IL-7, GM-CSF, IL-10, IL-12, IL-15, TGF베타, 및 TNF-알파 또는 당업자에게 알려진 세포의 성장을 위한 임의의 다른 첨가제를 포함하는, 증식 및 생존력에 필수인 인자를 함유할 수 있는 적절한 배지(예를 들어, 최소 필수 배지 또는 RPMI Media 1640 또는, X-vivo 15, (Lonza))를 포함한다. 세포의 성장을 위한 다른 첨가제는 계면활성제, 플라스마네이트(plasmanate), 및 환원제 예컨대 N-아세틸-시스테인 및 2-메르캅토에탄올을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 배지는 아미노산, 피루브산나트륨, 및 비타민이 첨가되어 있으며, 혈청이 없거나 적절한 양의 혈청(또는 혈장) 또는 정의된 호르몬 세트, 및/또는 T 세포의 성장 및 확장에 충분한 양의 사이토카인(들)이 보충된, RPMI 1640, AIM-V, DMEM, MEM, 알파-MEM, F-12, X-Vivo 15, 및 X-Vivo 20, Optimizer를 포함할 수 있다. 항생제, 예를 들어, 페니실린 및 스트렙토마이신은 대상체에게 주입될 세포의 배양물이 아니라 실험 배양물에만 포함된다. 표적 세포는 성장을 지원하는데 필요한 조건, 예를 들어, 적절한 온도(예를 들어, 37℃) 및 분위기(예를 들어, 공기 + 5% CO_2) 하에 유지된다.

[0678] 생체외 절차는 잘 알려져 있고 하기에서 보다 완전히 논의된다. 간단히 말해서, 세포는 포유류(예를 들어, 인간)로부터 단리되고 본원에 개시된 CAR을 발현하는 벡터로 유전적으로 변형된다(즉, 시험관내에서 형질도입 또는 형질감염된다). CAR-변형된 세포는 포유류 수용자에게 투여되어 치료적 이익을 제공할 수 있다. 포유류 수용자는 인간일 수 있고 CAR-변형된 세포는 수용자에 대하여 자가일 수 있다. 대안적으로, 세포는 수용자에 대하여 동종이계, 동계 또는 이종일 수 있다.

[0679] 조혈 줄기 및 전구 세포의 생체외 확장을 위한 절차는 미국 특허 번호 5,199,942에 기재되어 있으며, 본 발명이 세포에 적용될 수 있다. 다른 적합한 방법은 당업계에 알려져 있고, 따라서 본 발명은 세포의 생체외 확장의 임의의 특정한 방법에 제한되지 않는다. 간단히 말해서, 효과기 세포의 생체외 배양 및 확장은 다음을 포함한다: (1) 말초 혈액 수확물 또는 골수 외식편으로부터 포유류의 CD34+ 조혈 줄기 및 전구 세포를 수집하는 단계; 및 (2) 이러한 세포를 생체외에서 확장하는 단계. 미국 특허 번호 5,199,942에 기재된 세포 성장 인자 외에도, flt3-L, IL-1, IL-3 및 c-kit 리간드와 같은 다른 인자가 세포의 배양 및 확장을 위해 사용될 수 있다.

[0680] 다양한 자극 시간에 노출된 효과기 세포는 상이한 특성을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 전형적인 혈액 또는 성분채집된 말초 혈액 단핵 세포 생성물은 세포독성 또는 억제인자 T 세포 집단(T_C, $CD8^+$)보다 더 큰 헬퍼 T 세포 집단(T_H, $CD4^+$)을 갖는다. CD3 및 CD28 수용체의 자극에 의한 T 세포의 생체외 확장은 약 8-9 일 전에 주로 T_H 세포로 이루어진 T 세포 집단을 생산하는 반면, 약 8-9 일 후에, T 세포 집단은 점점 더 많은 T_C 세포 집단을 포함한다. 따라서, 치료 목적에 따라, 주로 T_H 세포를 포함하는 T 세포 집단을 대상체에 주입하는 것이 유리할 수 있다. 유사하게, T_C 세포의 항원-특이적 하위집합이 단리된 경우 이 하위집합을 더 큰 정도로 확장하는 것이 유익할 수 있다.

[0681] 또한, CD4 및 CD8 마커 외에도, 다른 표현형 마커가 세포 확장 과정 동안 유의하지만, 대부분, 재현가능하게 달라진다. 따라서, 이러한 재현성은 특이적 목적을 위한 활성화된 T 세포 생성물을 맞춤화하는 능력을 가능하게 한다.

[0682] 일부 경우에, 구현예의 면역 효과기 세포(예를 들어, T-세포)는 세포 확장을 돕기 위해 활성화 및 증식 세포(AaPC)와 공배양된다. AaPC는 또한 인공 항원 제시 세포(aAPC)로 언급될 수 있다. 예를 들어, 항원 제시 세포(APC)는 구현예의 치료 조성물 및 세포 요법 생성물을 제조하는 데 유용하다. 일 측면에서, AaPC는 유전적으로 변형된 K562 세포일 수 있다. 항원-제시 시스템의 제조 및 사용에 관한 일반적인 지침에 대해, 예를 들어, 미국 특허 번호 6,225,042, 6,355,479, 6,362,001 및 6,790,662; 미국 특허 출원 공개 번호 2009/0017000 및 2009/0004142; 및 국제 공개 번호 WO2007/103009를 참조한다. 구현예의 추가 측면에서, 유전적으로 변형된 CAR 세포를 배양하는 것은 수지상 세포 및 CAR-발현 면역 효과기 세포의 확장을 자극하는 활성화 및 증식 세포(AaPC)의 존재 하에 유전적으로 변형된 CAR 세포를 배양하는 것을 포함한다. 추가 측면에서, AaPC는 AaPC의 표면 상에서 발현되는 CAR-결합 항체 또는 이의 단편을 포함한다. AaPC는 일부 경우에 T-세포를 활성화하거나 공

자극하는 추가 분자를 포함할 수 있다. 추가 분자는 일부 경우에, 막-결합된 Cɣ 사이토카인을 포함할 수 있다. 또 다른 추가 측면에서, AaPC는 비활성화 또는 조사되거나, 감염성 물질이 없는 것으로 테스트되고 확인된다. 추가 측면에서, AaPC의 존재 하에 유전적으로 변형된 CAR 세포를 배양하는 것은 IL-15, IL-21 및/또는 IL-2와 같은 가용성 사이토카인을 포함하는 배지에서 유전적으로 변형된 CAR 세포를 배양하는 것을 포함한다. 세포는 약 10:1 내지 약 1:10; 약 3:1 내지 약 1:5; 약 1:1 내지 약 1:3(면역 효과기 세포 대 AaPC)의 비율; 또는 그 안에서 유도가능한 임의의 범위에서 배양될 수 있다. 예를 들어, T 세포 및 AaPC의 공배양은 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3의 비율일 수 있다.

[0683] 일 측면에서, AaPC는 CD137L을 발현할 수 있다. 일부 측면에서, AaPC는 CAR 세포에 의해 표적화된 항원, 예를 들어 MUC16, CD33, 또는 ROR1(전장, 절두체 또는 이의 임의의 변이체)을 추가로 발현할 수 있다. 다른 측면에서, AaPC는 CD64, CD86, 또는 mIL15를 추가로 발현할 수 있다. 특정 측면에서, AaPC는 예를 들어, OKT3 및/또는 UCHT1과 같은 적어도 하나의 항-CD3 항체 클론을 발현할 수 있다. 일 측면에서, AaPC는 비활성화될 수 있다(예를 들어, 방사선 조사될 수 있다). 일 측면에서, AaPC는 감염성 물질이 없는 것으로 테스트되고 확인되었다. 이러한 AaPC를 생산하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 일 측면에서, CAR-변형된 T 세포 집단을 AaPC와 함께 배양하는 것은 약 10:1 내지 약 1:10; 약 3:1 내지 약 1:5; 약 1:1 내지 약 1:3(T 세포 대 AaPC)의 비율; 또는 그 안에서 유도가능한 임의의 범위에서 세포를 배양하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, T 세포 및 AaPC의 공배양은 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3의 비율일 수 있다. 일 측면에서, 배양 단계는 아미노비스포스포네이트(예를 들어, 졸레드론산)와 함께 배양하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0684] 일 측면에서, 유전적으로 변형된 CAR 세포 집단은 대상체로 즉시 주입되거나 동결건조된다. 또 다른 측면에서, 유전적으로 변형된 CAR 세포 집단은 대상체로 주입 전에 사이토카인 배스에 배치된다. 추가 측면에서, 유전적으로 변형된 CAR 세포 집단은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28, 35 42 일, 49, 56, 63 또는 70 일 이하 동안 배양 및/또는 자극된다. 일부 구현예에서, CAR-T 세포 집단은 적어도 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 일 또는 그 이상 동안 배양 및/또는 자극된다. 일부 구현예에서, CAR-T 세포 집단은 적어도 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 일 또는 그 이상 동안 배양 및/또는 자극된다. 일부 구현예에서, CAR 발현 효과기 세포 집단은 적어도 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63 일 또는 그 이상 동안 배양 및/또는 자극된다. 구현예에서, 자극은 CAR 양성 T 세포의 성장을 촉진하기 위해 유전적으로 변형된 CAR-T 세포와 AaPC의 공배양을 포함한다. 또 다른 측면에서, 유전적으로 변형된 CAR 세포 집단은 1X 자극, 2X 자극, 3X 자극, 4X 자극, 5X 자극, 5X 자극, 6X 자극, 7X 자극, 8X 자극, 9X 자극 또는 10X 자극 이하 동안 자극된다. 일부 경우에, 유전적으로 변형된 세포는 AaPC의 존재 하에 생체외에서 배양되지 않는다. 일부 특이적 예에서, 구현예의 방법은 형질감염 및/또는 배양 단계 후에 CAR-발현 면역 효과기 세포(예를 들어, T-세포)에 대한 세포 집단을 풍부화하는 것을 추가로 포함한다. 풍부화는 CAR-발현 세포에 대해 분류하기 위해 형광-활성화 세포 분류(FACS)를 포함할 수 있다. 추가 측면에서, CAR-발현 세포에 대한 분류는 CAR-결합 항체의 사용을 포함한다. 풍부화는 또한 CD56+ 세포의 고갈을 포함할 수 있다. 구현예의 또 다른 추가 측면에서, 방법은 유전적으로 변형된 CAR 세포 집단의 샘플을 동결보존하는 것을 추가로 포함한다.

[0685] 일부 경우에, AaPC는 추가 처리 없이 MHC 분자에 펩티드의 직접 결합을 허용하는 최적 길이의 펩티드와 함께 인큐베이션된다. 대안적으로, 세포는 관심 항원을 발현할 수 있다(즉, MHC-독립적 항원 인식의 경우). 또한, 일부 경우에, APC는 특이적 CAR 폴리펩티드 또는 일반적으로 CAR 폴리펩티드(예를 들어, 범용 활성화 및 증식 세포(uAPC)에 결합하는 항체를 발현할 수 있다. 이러한 방법은 WO2014/190273에 개시되어 있다. 펩티드-MHC 분자 또는 관심 항원 외에도, AaPC 시스템은 또한 적어도 하나의 외인성 보조 분자를 포함할 수 있다. 보조 분자의 임의의 적합한 수 및 조합이 이용될 수 있다. 보조 분자는 공자극 분자 및 부착 분자와 같은 보조 분자로부터 선택될 수 있다. 예시적인 공자극 분자는 CD70 및 B7.1(B7.1은 이전에 B7로 알려졌고 CD80으로도 알려짐)을 포함하며, 특히 T 세포 표면 상의 CD28 및/또는 CTLA-4 분자에 결합하여, 예를 들어, T-세포 확장, Th1 분화, 단기 T-세포 생존, 및 인터류킨(IL)-2와 같은 사이토카인 분비에 영향을 미친다. 부착 분자는 셀렉틴과 같은 탄수화물-결합 당단백질, 인터그린과 같은 막관통 결합 당단백질, 카드헤린과 같은 칼슘-의존적 단백질, 및 예를 들어, 세포 대 세포 또는 세포 대 매트릭스 접촉을 촉진하는 세포내 부착 분자(ICAM)와 같은 단일 통과 막관통 면역글로불린(Ig) 슈퍼패밀리 단백질을 포함할 수 있다. 예시적인 부착 분자는 LFA-3 및 ICAM, 예컨대 ICAM-1을 포함한다. 공자극 분자 및 부착 분자를 포함하는 예시적인 보조 분자의 선택, 클로닝, 제조, 및 발현에 유용한 기술, 방법, 및 시약은 예를 들어, 미국 특허 번호 6,225,042, 6,355,479, 및 6,362,001에 예시되어 있다.

[0686] AaPC가 되도록 선택된 세포는 바람직하게는 세포내 항원-처리, 세포내 펩티드 이송, 및/또는 세포내 MHC 클래스 I 또는 클래스 II 분자-펩티드 부하에 결합이 있거나, 변온성이거나(즉, 포유류 세포주보다 온도 변화에 덜 민

감함), 결핍 및 변온성 특성을 모두 보유한다. 바람직하게는, AaPC가 되도록 선택된 세포는 또한 세포로 도입된 외인성 MHC 클래스 I 또는 클래스 II 분자 및 보조 분자 구성요소에 대한 적어도 하나의 내인성 대응부(예를 들어, 상기 기재된 바와 같은 내인성 MHC 클래스 I 또는 클래스 II 분자 및/또는 내인성 보조 분자)를 발현하는 능력이 없다. 또한, AaPC는 바람직하게는 AaPC를 생성하기 위한 변형 전에 세포에 의해 보유된 결함 및 변온성 특성을 유지한다. 예시적인 AaPC는 곤충 세포주와 같은 항원 제시(TAP)-결핍 세포주와 연관된 수송체를 구성하거나 이로부터 유도된다. 예시적인 변온성 곤충 세포주는 드로소필라(Drosophila) 세포주, 예컨대 Schneider 2 세포주이다(예를 들어, Schneider 1972 참조 Schneider 2 세포의 제조, 성장, 및 배양을 위한 예시적인 방법은 미국 특허 번호 6,225,042, 6,355,479, 및 6,362,001에 제공되어 있다.

[0687] 일 구현예에서, AaPC는 또한 동결-해동 주기에 적용된다. 예시적인 동결-해동 주기에서, AaPC는 AaPC를 함유하는 적합한 용기를 적절한 양의 액체 질소, 고체 이산화탄소(즉, 드라이 아이스), 또는 유사한 저온 물질과 접촉시킴으로써 동결될 수 있으며, 동결이 신속하게 수행되도록 한다. 그런 다음 동결된 APC는 저온 물질로부터 AaPC를 제거하고 주위 실온 조건에 노출시키거나, 더 짧은 해동 시간을 용이하게 하기 위해 미지근한 수조 또는 따뜻한 손을 이용하는 촉진된 해동 과정에 의해 해동된다. 추가로, AaPC는 해동 전에 장기간 동안 동결 및 저장될 수 있다. 동결된 AaPC는 또한 해동된 다음 추가 사용 전에 동결건조될 수 있다. 바람직하게는, 디메틸 술폭시드(DMSO), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 및 다른 방부제와 같은 동결-해동 절차에 유해한 영향을 미칠 수 있는 방부제는 동결-해동 주기를 겪은 AaPC를 함유하는 배지로부터 부재하거나, 이러한 방부제가 본질적으로 없는 배지에 AaPC를 옮기는 것과 같이 본질적으로 제거된다.

[0688] 추가 구현예에서, 이종 핵산 및 AaPC에 내인성인 핵산은 가교에 의해 비활성화될 수 있어서, 비활성화 후에 본질적으로 세포성장, 복제 또는 핵산 발현이 발생하지 않는다. 일 구현예에서, AaPC는 외인성 MHC 및 보조 분자의 발현, AaPC 표면 상에 이러한 분자의 제시, 및 선택된 펩티드 또는 펩티드들과 함께 제시된 MhC 분자의 부하에 후속하는 시점에 비활성화된다. 따라서, 이러한 비활성화 및 선택된 펩티드 부하된 AaPC는 본질적으로 증식 또는 복제할 수 없게 되지만, 선택된 펩티드 제시 기능을 유지한다. 바람직하게는, 가교는 또한 AaPC의 항원-제시 세포 기능을 실질적으로 감소시키지 않으면서, 박테리아 및 바이러스와 같은 오염 미생물이 본질적으로 없는 AaPC를 산출한다. 따라서 가교는 AaPC를 사용하여 개발된 세포 요법 생성물의 안전성에 대한 우려를 완화시키는 데 도움을 주면서 중요한 AaPC 기능을 유지한다. 가교 및 AaPC에 관련된 방법에 대해, 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 번호 20090017000을 참조한다.

[0689] 특정 구현예에서 조작된 항원 제시 세포(APC)가 추가로 제공된다. 이러한 세포는 예를 들어, 생체외에서 면역 효과기 세포를 증식하기 위해 상기 기재된 바와 같이 사용될 수 있다. 추가 측면에서, 조작된 APC는 그 자체로 환자에게 투여될 수 있고 이에 의해 생체내에서 면역 효과기 세포의 확장을 자극할 수 있다. 구현예의 조작된 APC는 그 자체로 치료제로서 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, 조작된 APC는 표적 항원에 특이적인 내인성 면역 효과기 세포의 활성화를 자극할 수 있고/있거나 표적 항원에 특이적인 입양 전달된 면역 효과기 세포의 활성 또는 지속성을 증가시킬 수 있는 치료제로서 사용될 수 있다.

[0690] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "조작된 APC"는 적어도 제1 이식유전자를 포함하는 세포(들)를 지칭하며, 여기서 제1 이식유전자는 HLA를 암호화한다. 이러한 조작된 APC는 항원의 발현을 위한 제2 이식유전자를 추가로 포함할 수 있어서, 항원이 HLA와의 복합체로 APC 상의 표면에 제시되도록 한다. 일부 측면에서, 조작된 APC는 제시된 항원의 세포 유형(예를 들어, 수지상 세포)일 수 있다. 추가 측면에서, 조작된 APC는 T-세포 또는 T-세포 전구체와 같은 항원을 정상적으로 제시하지 않는 세포 유형("T-APC"로 언급됨)으로부터 생성될 수 있다. 따라서, 일부 측면에서, 구현예의 조작된 APC는 표적 항원을 암호화하는 제1 이식유전자 및 인간 백혈구 항원(HLA)을 암호화하는 제2 이식유전자를 포함하여, HLA가 표적 항원의 에피토프와의 복합체로 조작된 APC의 표면 상에서 발현되도록 한다. 특정 특이적 측면에서, 조작된 APC에서 발현되는 HLA는 HLA-A2이다.

[0691] 일부 측면에서, 구현예의 조작된 APC는 공자극 분자를 암호화하는 적어도 제3 이식유전자를 추가로 포함할 수 있다. 공자극 분자는 막-결합된 C_γ 사이토카인일 수 있는 공자극 사이토카인일 수 있다. 특정 측면에서, 공자극 사이토카인은 막-결합된 IL-15와 같은 IL-15이다. 일부 추가 측면에서, 조작된 APC는 편집된(또는 결실된) 유전자를 포함할 수 있다. 예를 들어, PD-1, LIM-3, CTLA-4 또는 TCR과 같은 억제 유전자는 유전자의 발현을 감소시키거나 제거하도록 편집될 수 있다. 구현예의 조작된 APC는 임의의 관심 표적 항원을 암호화하는 이식유전자를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 표적 항원은 감염성 질환 항원 또는 종양-연관 항원(TAA)일 수 있다.

[0692] **C. 신속한 제조**

[0693] 본 개시내용의 일 구현예에서, 본원에 기재된 면역 효과기 세포는 현장 의료(point-of-care) 장소에서

변형된다. 본 개시내용의 일 구현예에서, 본원에 기재된 면역 효과기 세포는 현장 의료 장소 또는 근처에서 변형된다. 일부 경우에, 변형된 면역 효과기 세포는 또한 조작된 T 세포로 언급된다. 일부 경우에, 시설 또는 치료 장소는 병원, 시설(예를 들어, 의료 시설), 또는 치료를 필요로 하는 대상체 근처의 치료 장소에 있다. 대상체는 성분채집술을 겪고 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 또는 PBMC의 하위 집단은 예를 들어, 용출법(elutriation) 또는 Ficoll 분리에 의해 풍부화될 수 있다. 풍부화된 PBMC 또는 PBMC의 하위집단은 추가 처리 전에 임의의 적절한 동결보존 용액에 동결보존될 수 있다. 일 예에서, 용출법 과정은 인간 혈청 알부민을 함유하는 완충 용액을 사용하여 수행된다. T 세포와 같은 면역 효과기 세포는 본원에 기재된 선택 방법에 의해 단리될 수 있다. 일 예에서, T 세포에 대한 선택 방법은 CD3에 특이적인 비드 또는 T 세포 상의 CD4 및 CD8에 특이적인 비드를 포함한다. 하나의 경우에, 비드는 상자성 비드일 수 있다. 수확된 면역 효과기 세포는 변형 전에 임의의 적절한 동결보존 용액에 동결보존될 수 있다. 면역 효과기 세포는 주입보다 최대 24 시간, 36 시간, 48 시간, 72 시간 또는 96 시간 전에 해동될 수 있다. 해동된 세포는 변형 전에 세포 배양 완충액, 예를 들어 소 혈청 알부민(FBS) 또는 인간 혈청 AB가 보충된 완충액(예를 들어 RPMI)에 넣을 수 있거나 IL-2 및 IL-21과 같은 사이토카인을 포함하는 완충액에 넣을 수 있다. 또 다른 측면에서, 수확된 면역 효과기 세포는 동결보존에 대한 필요성 없이 즉시 변형될 수 있다. 일 측면에서, 용출법 단계는 완전히 제거된다.

[0694] 일부 경우에, 면역 효과기 세포는 하나 이상의 miRNA(들), 키메라 수용체, 하나 이상의 세포 태그(들), 및/또는 사이토카인(들)을 면역 효과기 세포로 조작/도입하여 변형된 다음 대상체로 신속하게 주입된다. 일부 경우에, 면역 효과기 세포의 공급원은 동종이계 및 자가 공급원을 모두 포함할 수 있다. 하나의 경우에, 면역 효과기 세포는 T 세포 또는 NK 세포일 수 있다. 하나의 경우에, 키메라 수용체는 CAR일 수 있다. 또 다른 경우에, 사이토카인은 IL-15(예를 들어, IL-15Rα와의 융합 단백질의 일부로서) 또는 IL-12일 수 있다. 또 다른 경우에, 사이토카인의 발현은 본원에 기재된 리간드 유도성 유전자-스위치 발현 시스템에 의해 조절된다. 예를 들어, 벨레디멕스(veledimex)와 같은 리간드는 사이토카인의 발현을 조절하기 위해 대상체에게 전달될 수 있다.

[0695] 또 다른 측면에서, 벨레디멕스는 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg 또는 100 mg으로 제공된다. 추가 측면에서, 더 낮은 용량의 벨레디멕스, 예를 들어, 0.5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg 또는 20 mg이 제공된다. 일 구현예에서, 벨레디멕스는 변형된 면역 효과기 세포의 주입 전 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21 일에 대상체에게 투여된다. 추가 구현예에서, 벨레디멕스는 변형된 면역 효과기 세포의 주입 후 대상체에게 유효 기간 동안 약 12 시간마다 1 회, 약 24 시간마다 1 회, 약 36 시간마다 1 회 또는 약 48 시간마다 1 회 투여된다. 일 구현예에서, 벨레디멕스 투여의 유효 기간은 약 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 일이다. 다른 구현예에서, 벨레디멕스는 휴지기 후, 휴약기 후 또는 대상체가 재발을 경험할 때 재투여될 수 있다.

[0696] 특정 경우에, 대상체에 대한 부작용이 관찰된 경우 또는 치료가 필요하지 않은 경우, 세포 태그는 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 절두된 표피 성장 인자 수용체 태그와 같은 세포 태그를 포함하는 변형된 면역 효과기 세포의 조건부 생체내 절제를 위해 세툭시맙을 통해 활성화될 수 있다.

[0697] 일부 구현예에서, 이러한 면역 효과기 세포는 전기천공을 통해 본원에 기재된 바와 같은 작제물에 의해 변형된다. 일 예에서, 전기천공은 Lonza의 Nucleofector™ 전기천공기와 같은 전기천공기로 수행된다. 다른 구현예에서, 상기 언급된 작제물을 포함하는 벡터는 비바이러스 또는 바이러스 벡터이다. 하나의 경우에, 비바이러스 벡터는 잠자는 숲속의 미녀 트랜스포존-트랜스포사제 시스템을 포함한다. 일 예에서, 면역 효과기 세포는 특이적 서열을 사용하여 전기천공된다. 예를 들어, 면역 효과기 세포는 하나의 트랜스포존 이어서 트랜스포사제를 암호화하는 DNA 이어서 두번째 트랜스포존으로 전기천공될 수 있다. 또 다른 예에서, 면역 효과기 세포는 동시에 모든 트랜스포존 및 트랜스포사제로 전기천공될 수 있다. 또 다른 예에서, 면역 효과기 세포는 트랜스포사제 이어서 한번에 두 트랜스포존 또는 하나의 트랜스포존으로 전기천공될 수 있다. 순차적 전기천공 겪는 동안, 면역 효과기 세포는 다음 전기천공 단계 전에 일정 기간 동안 휴지될 수 있다.

[0698] 일부 경우에, 변형된 면역 효과기 세포는 증식 및 활성화 단계를 겪지 않는다. 일부 경우에, 변형된 면역 효과기 세포는 인큐베이션 또는 배양 단계(예를 들어 생체외 증식)를 겪지 않는다. 일부 경우에, 변형된 면역 효과기 세포는 PBS/EDTA 완충액에 넣는다. 특정 경우에, 변형된 면역 효과기 세포는 주입 전에 IL-2 및 IL-21을 포함하는 완충액에 넣는다. 다른 예에서, 변형된 면역 효과기 세포는 주입 전에 세포 배양 완충액, 예를 들어 소 태아 혈청(FBS)이 보충된 세포 배양 완충액(예를 들어 RPMI)에 넣거나 휴지된다. 주입 전에, 변형된 면역 효과기 세포는 수확되고, 세척되고, 대상체로 주입하기 위한 준비로서 식염수 완충액에서 제형화될 수 있다.

[0699] 일 예에서, 대상체는 주입 전에 림프구고갈(lymphodeplete)되었다. 다른 예에서, 림프구고갈은 필요하지 않고 변형된 면역 효과기 세포는 대상체로 신속하게 주입된다.

[0700] 추가 예에서, 대상체는 최소 림프구고갈을 겪는다. 여기서 최소 림프구고갈은 림프구고갈 레지멘 후 1 일, 2 일 또는 3 일 이내에 대상체로 주입될 수 있도록 감소된 림프구고갈 프로토콜을 지칭한다. 일 예에서, 감소된 림프구고갈 프로토콜은 더 낮은 용량의 플루다라빈 및/또는 사이클로포스파미드를 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 감소된 림프구고갈 프로토콜은 림프구고갈의 단축된 기간, 예를 들어 1 일 또는 2 일을 포함할 수 있다.

[0701] 일부 구현예에서, 대상체는 주입 전에 림프구고갈되지 않는다.

[0702] 일 구현예에서, 면역 효과기 세포는 하나 이상의 miRNA(들), 키메라 수용체 및 사이토카인을 상기 면역 효과기 세포로 조작/도입함으로써 변형된 다음 대상체로 신속하게 주입된다. 다른 경우에, 면역 효과기 세포는 하나 이상의 miRNA(들), 키메라 수용체 및 사이토카인을 상기 세포로 조작/도입함으로써 변형된 다음 대상체로 적어도: 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23,24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50 시간 이내에 주입된다. 다른 경우에, 면역 효과기 세포는 하나 이상의 miRNA(들), 키메라 수용체 및 사이토카인을 면역 효과기 세포로 조작/도입함으로써 변형된 다음 대상체로 0 일, <1 일, <2 일, <3 일, <4 일, <5 일, <6 일 또는 <7 일에 주입된다.

[0703] 다른 구현예에서, 조작된 세포의 증식 및/또는 생존을 자극하는 방법은 대상체로부터 세포의 샘플을 수득하는 단계, 및 세포 샘플의 세포를 하나 이상의 트랜스포존을 포함하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드로 형질감염시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 트랜스포존은 하나 이상의 miRNA(들), 키메라 항원 수용체(CAR), 사이토카인, 하나 이상의 세포 태그, 및 상기 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 상기 세포의 게놈으로 통합하는 데 효과적인 트랜스포사제를 암호화하여 조작된 세포 집단을 제공한다. 구현예에서, 트랜스포존은 하나 이상의 miRNA(들), 키메라 항원 수용체(CAR), 사이토카인, 하나 이상의 세포 태그, 사이토카인의 리간드-유도성 제어를 위한 유전자 스위치 폴리펩티드 및 상기 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 상기 세포의 게놈으로 통합하는 데 효과적인 트랜스포사제를 암호화하여 조작된 세포 집단을 제공한다. 구현예에서, 유전자 스위치 폴리펩티드는 i) 제1 핵 수용체 리간드 결합 도메인에 융합된 DNA 결합 도메인을 포함하는 제1 유전자 스위치 폴리펩티드, 및 ii) 제2 핵 수용체 리간드 결합 도메인에 융합된 전사활성화 도메인을 포함하는 제2 유전자 스위치 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 유전자 스위치 폴리펩티드 및 제2 유전자 스위치 폴리펩티드는 링커에 의해 연결된다. 일 예에서, 림프구고갈은 대상체에게 조작된 세포의 투여 전에 필요하지 않다.

[0704] 일 예에서, 조작된 세포의 생체내 증식 방법은 대상체로부터 세포의 샘플을 수득하는 단계, 및 세포 샘플의 세포를 하나 이상의 트랜스포존을 포함하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드로 형질감염시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 트랜스포존은 하나 이상의 miRNA(들), 키메라 항원 수용체(CAR), 사이토카인, 하나 이상의 세포 태그, 및 상기 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 상기 세포의 게놈으로 통합하는 데 효과적인 트랜스포사제를 암호화하여 조작된 세포 집단을 제공한다. 구현예에서, 트랜스포존은 하나 이상의 miRNA(들), 키메라 항원 수용체(CAR), 사이토카인, 하나 이상의 세포 태그, 사이토카인의 리간드-유도성 제어를 위한 유전자 스위치 폴리펩티드 및 상기 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 상기 세포의 게놈으로 통합하는 데 효과적인 트랜스포사제를 암호화하여 조작된 세포 집단을 제공한다. 구현예에서, 유전자 스위치 폴리펩티드는 i) 제1 핵 수용체 리간드 결합 도메인에 융합된 DNA 결합 도메인을 포함하는 제1 유전자 스위치 폴리펩티드, 및 ii) 제2 핵 수용체 리간드 결합 도메인에 융합된 전사활성화 도메인을 포함하는 제2 유전자 스위치 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 유전자 스위치 폴리펩티드 및 제2 유전자 스위치 폴리펩티드는 링커에 의해 연결된다. 일 예에서, 림프구고갈은 대상체에게 조작된 세포의 투여 전에 필요하지 않다.

[0705] 또 다른 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 조작된 세포의 생체내 지속성을 향상시키는 방법은 대상체로부터 세포의 샘플을 수득하는 단계, 및 세포 샘플의 세포를 하나 이상의 트랜스포존을 포함하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드로 형질감염시키는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 하나 이상의 트랜스포존은 하나 이상의 miRNA(들), 키메라 항원 수용체(CAR), 사이토카인, 하나 이상의 세포 태그, 및 DNA를 상기 세포의 게놈으로 통합하는 데 효과적인 트랜스포사제를 암호화하여 조작된 세포 집단을 제공한다. 일부 경우에, 하나 이상의 트랜스포존은 하나 이상의 miRNA(들), 키메라 항원 수용체(CAR), 사이토카인, 하나 이상의 세포 태그, 사이토카인의 리간드-유도성 제어를 위한 유전자 스위치 폴리펩티드 및 상기 세포의 게놈으로 통합하는 데 효과적인 트랜스포사제를 암호화하여 조작된 세포 집단을 제공한다. 일부 경우에, 유전자 스위치 폴리펩티드는 i) 제1 핵 수용체 리간드 결합 도메인에 융합된 DNA 결합 도메인을 포함하는 제1 유전자 스위치 폴리펩티드, 및 ii) 제2 핵 수용

체 리간드 결합 도메인에 융합된 전사활성화 도메인을 포함하는 제2 유전자 스위치 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 제1 유전자 스위치 폴리펩티드 및 제2 유전자 스위치 폴리펩티드는 링커에 의해 연결된다. 일 예에서, 림프구고갈은 대상체에게 조작된 세포의 투여 전에 필요하지 않다.

[0706] **XIII. 키트 및 조성물**

[0707] 개시내용의 일 측면은 CAR, 사이토카인, 세포 태그, 및/또는 이전에 기재된 바와 같은 하나 이상의 miRNA, 또는 이를 암호화하는 핵산을 포함하는 키트 및 조성물에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 키트 및 조성물은 RHEOSWITCH® 유전자 스위치 구성요소를 포함할 수 있다. 이들 키트 및 조성물은 상이한 단백질 또는 단백질의 하위집합을 각각 암호화하는 다중 벡터를 포함할 수 있다. 이들 벡터는 바이러스, 비바이러스, 에피솜, 또는 통합일 수 있다. 일부 구현예에서, 벡터는 트랜스포존, 예를 들어, 잠자는 숲속의 미녀 트랜스포존이다. 다른 구현예에서, 벡터는 세린 재조합효소-매개 통합을 위한 서열을 포함할 수 있다.

[0708] 일부 구현예에서, 키트 및 조성물은 벡터 뿐만 아니라 세포 및 제제 예컨대 인터류킨, 사이토카인, 인터류킨 및 화학요법제, 애쥬번트, 습윤제, 또는 유화제를 포함한다. 일 구현예에서 세포는 T 세포이다. 일 구현예에서 키트 및 조성물은 IL-2를 포함한다. 일 구현예에서, 키트 및 조성물은 IL-21을 포함한다. 일 구현예에서, 키트 및 조성물은 Bcl-2, STAT3 또는 STAT5 억제제를 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 예를 들어 IL-15Rα와의 융합 단백질의 일부로서 IL-15를 포함한다.

[0709] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 하나 이상의 방법과 함께 사용하기 위한 키트 및 제조품이 본원에 개시된다. 이러한 키트는 바이알, 튜브 등과 같은 하나 이상의 용기를 수용하도록 구분된 캐리어, 패키지, 또는 용기를 포함하며, 각각의 용기(들)는 본원에 기재된 방법에 사용될 개별 요소 중 하나를 포함한다. 적합한 용기는 예를 들어, 병, 바이알, 주사기, 및 테스트 튜브를 포함한다. 일 구현예에서, 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 물질로부터 형성된다.

[0710] 본원에 제공된 제조품은 포장 재료를 함유한다. 약제학적 포장 재료의 예는 블리스터 팩, 병, 튜브, 백, 용기, 병, 및 선택된 제형 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 포장 재료를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0711] 예를 들어, 용기(들)는 CAR-T 세포(예를 들어, 본원에 기재된 MUC16-, CD33-, 및 ROR1-특이적 CAR-T 세포), 및 임의적으로 추가로 본원에 개시된 사이토카인 및/또는 화학치료제를 포함한다. 이러한 키트는 임의적으로 본원에 기재된 방법에서의 사용과 관련한 식별 설명 또는 라벨 또는 설명서를 포함한다.

[0712] 키트는 전형적으로 라벨 목록 내용물 및/또는 사용 설명서, 및 사용 설명서가 있는 패키지 삽입물을 포함한다. 일련의 설명서가 또한 전형적으로 포함될 것이다.

[0713] 일부 구현예에서, 라벨은 용기 위에 있거나 관련되어 있다. 일 구현예에서, 라벨은 라벨을 형성하는 문자, 숫자 또는 다른 특징이 용기 자체에 부착되거나, 몰딩되거나 에칭될 때 용기 위에 있고; 라벨은 또한 예를 들어, 패키지 삽입물로서 용기를 보유하는 그릇 또는 캐리어 내에 존재할 때 용기와 연관된다. 일 구현예에서, 라벨은 내용물이 특이적 치료 적용에 사용되어야 함을 나타내는 데 사용된다. 라벨은 또한 본원에 기재된 방법에서와 같이, 내용물의 사용에 대한 지침을 나타낸다.

[0714] 본 발명은 또한 상기 기재된 바와 같은 변형된 면역 효과기 세포를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 miRNA(들), CAR, 하나 이상의 세포 태그, 및/또는 하나 이상의 사이토카인 및 임의적으로 본원에 기재된 바와 같은 유전자 스위치 시스템의 구성요소를 포함하는 서열로 변형된 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포)를 포함하는 조성물. 특정 구현예에서, 면역 효과기 세포는 잠자는 숲속의 미녀 트랜스포존(들) 및 잠자는 숲속의 미녀 트랜스포사제로 변형된다. 예를 들어, 잠자는 숲속의 미녀 트랜스포존 또는 트랜스포존들은 하나 이상의 miRNA(들), CAR, 하나 이상의 세포 태그, 하나 이상의 사이토카인 및 임의적으로 본원에 기재된 바와 같은 유전자 스위치 시스템의 구성요소를 포함할 수 있다. 따라서, 일부 경우에, 변형된 T-세포는 CAR-매개 T-세포 반응을 도출할 수 있다.

[0715] 본원에 기재된 바와 같이 활성화되고 확장된 세포는 면역 손상된 개체에서 일어나는 질환의 치료 및 예방에 활용될 수 있다. 특히, 본 발명의 변형된 T 세포는 악성종양의 치료에 사용된다. 특정 구현예에서, 본 발명의 세포는 악성종양이 발생할 위험이 있는 환자의 치료에 사용된다. 따라서, 치료적 유효량의 본 발명의 변형된 T 세포를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 악성 종양의 치료 또는 예방 방법. 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같이 활성화되고 확장된 세포는 악성종양의 치료에 활용될 수 있다.

[0716] 생체외 면역화 측면에서 세포-기반 백신을 사용하는 것 외에도, 본 발명은 또한 환자에서 항원에 대해 지시된 면역 반응을 도출하기 위한 생체내 면역화를 위한 조성물 및 방법을 제공한다.

[0717] 간단히 말해서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 조합하여, 본원에 기재된 바와 같은 변형된 면역 효과기 세포를 포함하는 집단을 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 중성 완충 염수, 포스페이트 완충 염수 등과 같은 완충액; 글루코스, 만노스, 수크로스 또는 덱스트란, 만니톨과 같은 탄수화물; 단백질; 폴리펩티드 또는 글리신과 같은 아미노산; 산화방지제; EDTA 또는 글루타티온과 같은 킬레이트화제; 애쥬번트(예를 들어, 수산화알루미늄); 및 방부제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 정맥내 투여를 위해 제형화된다.

[0718] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 치료될(또는 예방될) 질환에 적절한 방식으로 투여될 수 있다. 투여량 또는 빈도는 환자의 상태, 환자의 질환 유형 및 중증도와 같은 이러한 인자에 의해 결정될 것이다.

[0719] "면역학적 유효량", 또는 "치료량"이 표시되는 경우, 투여될 본원에 기재된 조성물의 정확한 양은 환자(대상체)의 연령, 체중, 및 상태의 개인차를 고려하여 의사에 의해 결정될 수 있다. 일반적으로 본원에 기재된 T 세포를 포함하는 약제학적 조성물은 범위 내의 모든 정수 값을 포함하여 10^4 내지 10^9 개 세포/kg 체중, 10^5 내지 10^6 개 세포/kg 체중의 투여량으로 투여될 수 있음이 언급될 수 있다. T 세포 조성물은 또한 이러한 투여량으로 여러 번 투여될 수 있다. 세포는 면역요법에 통상적으로 알려진 주입 기술을 사용함으로써 투여될 수 있다(예를 들어, Rosenberg 등, New Eng. J. of Med. 319:1676, (1988) 참조). 특정 환자에 대한 최적의 투여량 및 치료 레지멘은 질환 징후에 대해 환자를 모니터링하고 이에 따라 치료를 조정함으로써 의학 분야의 숙련자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0720] 특정 구현예에서, 대상체에게 활성화된 T 세포를 투여한 다음 후속적으로 다시 채혈하고(또는 성분채집술 수행), 그로부터 T 세포를 활성화하고, 이러한 활성화되고 확장된 T 세포를 환자에게 재주입하는 것이 바람직할 수 있다. 이 과정은 몇 주마다 여러 번 수행될 수 있다. 특정 구현예에서, T 세포는 10 cc 내지 400 cc의 채혈로부터 활성화될 수 있다. 특정 구현예에서, T 세포는 20 cc, 30 cc, 40 cc, 50 cc, 60 cc, 70 cc, 80 cc, 90 cc, 또는 100 cc의 채혈로부터 활성화된다. 이론에 얽매이지 않고, 이 다중 채혈/다중 재주입 프로토콜을 사용하여 T 세포의 특정 집단을 선택하는 역할을 할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 방사선 또는 화학요법을 통해 환자의 림프구고갈 후 대상 조성물의 활성화된 T 세포를 투여하는 것이 바람직할 수 있다.

[0721] 본원에 기재된 제형은 산화방지제, 금속 킬레이트화제, 티올 함유 화합물 및 다른 일반적인 안정화제로부터 이익을 얻을 수 있다. 이러한 안정화제의 예는 (a) 약 0.5% 내지 약 2% w/v 글리세롤, (b) 약 0.1% 내지 약 1% w/v 메티오닌, (c) 약 0.1% 내지 약 2% w/v 모노티오글리세롤, (d) 약 1 mM 내지 약 10 mM EDTA, (e) 약 0.01% 내지 약 2% w/v 아스코르브산, (f) 0.003% 내지 약 0.02% w/v 폴리소르베이트 80, (g) 0.001% 내지 약 0.05% w/v. 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 덱스트란 술페이트, (k) 사이클로덱스트린, (l) 펜토산 폴리술페이트 및 다른 헤파리노이드, (m) 마그네슘 및 아연과 같은 2가 양이온; 또는 (n) 이의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0722] "담체" 또는 "담체 물질"은 약제학에서 임의의 통상적으로 사용되는 부형제를 포함하고 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드, 벡터, 및/또는 세포와의 호환성, 및 원하는 투여 형태의 방출 프로파일 특성을 기준으로 선택되어야 한다. 예시적인 담체 물질은 예를 들어, 결합제, 현택제, 붕해제, 충전제, 계면활성제, 가용화제, 안정화제, 윤활제, 습윤제, 희석제 등을 포함한다. "약제학적으로 호환성인 담체 물질"은 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 칼슘 글리세로포스페이트, 칼슘 락테이트, 말토덱스트린, 글리세린, 마그네슘 실리케이트, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 카제인나트륨, 대두 레시틴, 타우로콜산, 포스포티딜콜린, 염화나트륨, 인산삼칼슘, 인산이칼륨, 셀룰로스 및 셀룰로스 접합체, 당 나트륨 스테아로일 락틸레이트, 카라기난, 모노글리세리드, 디글리세리드, 예비겔화된 전분 등을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed.(Lippincott Williams & Wilkins 1999)를 참조한다.

[0723] "분산제," 및/또는 "점도 조절제"는 액체 매질 또는 과립화 방법 또는 블렌드 방법을 통해 약물의 확산 및 균질성을 제어하는 물질을 포함한다. 일부 구현예에서, 이들 제제는 또한 코팅 또는 침식성 매트릭스의 효과를 용이

하게 한다. 예시적인 확산 촉진제/분산제는 예를 들어, 친수성 중합체, 전해질, Tween ® 60 또는 80, PEG, 폴리비닐피롤리돈(PVP; Plasdone®로서 상업적으로 알려짐), 및 탄수화물-기반 분산제 예컨대, 예를 들어, 하이드록시프로필 셀룰로스(예를 들어, HPC, HPC-SL, 및 HPC-L), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(예를 들어, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, 및 HPMC K100M), 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트(HPMCAS), 비결정질 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 트리에탄올아민, 폴리비닐 알코올(PVA), 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 중합체와 에틸렌 옥사이드 및 포름알데하이드(털록사폴로도 알려짐), 폴록사머(예를 들어, Pluronics F68®, F88®, 및 F108®, 이는 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체임); 및 폴록사민(예를 들어, Tetronic 908®, Poloxamine 908®로도 알려져 있으며, 에틸렌디아민에 프로필렌 옥사이드 및 에틸렌 옥사이드의 순차적 첨가로부터 유도된 4기능성 블록 공중합체(BASF Corporation, 뉴저지주 파시패니)임), 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S-630), 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어, 약 300 내지 약 6000, 또는 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400의 분자량을 가질 수 있는 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 나트륨 알기네이트, 검, 예컨대, 예를 들어 검 타르가칸트 및 검 아카시아, 구아 검, 잔탄 검을 포함하는 잔탄, 당, 셀룰로스계, 예컨대, 예를 들어, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 나트륨 알기네이트, 폴리에톡실화 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈, 카르보머, 폴리비닐 알코올(PVA), 알기네이트, 키토산 및 이의 조합을 포함한다. 셀룰로스 또는 트리에틸 셀룰로스와 같은 가소화제가 또한 분산제로서 사용될 수 있다. 리포솜 분산액 및 자기-유화 분산액에 특히 유용한 분산제는 디미리스토일 포스파티딜 콜린, 달걀로부터의 천연 포스파티딜 콜린, 달걀로부터의 천연 포스파티딜 글리세롤, 콜레스테롤 및 이소프로필 미리스테이트이다.

[0724] 하나 이상의 침식 촉진제와 하나 이상의 확산 촉진제의 조합이 또한 본 조성물에 사용될 수 있다.

[0725] 용어 "희석제"는 전달 전에 관심 화합물을 희석하는 데 사용되는 화학적 화합물을 지칭한다. 희석제는 보다 안정한 환경을 제공할 수 있기 때문에 화합물을 안정화하는데도 사용될 수 있다. 포스페이트 완충 염수 용액을 포함하나 이에 제한되지 않는, 완충 용액에 용해된 염(이는 또한 pH 제어 또는 유지를 제공할 수 있음)은 당업계에서 희석제로서 활용된다. 특정 구현예에서, 희석제는 조성물의 규모를 증가시켜 압축을 용이하게 하거나 캡슐 충전을 위한 균질한 블렌드를 위한 충분한 규모를 생성한다. 이러한 화합물은 예를 들어, 락토스, 전분, 만니톨, 소르비톨, 덱스트로스, 미세결정질 셀룰로스 예컨대 Avicel®; 이염기성 인산칼슘, 인산이칼슘 이수화물; 인산삼칼슘, 인산칼슘; 무수 락토스, 분무 건조된 락토스; 예비겔화된 전분, 압축성 당, 예컨대 Di-Pac® (Amstar); 만니톨, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 수크로스-기반 희석제, 제빵용 당; 일염기성 황산칼슘 일수화물, 황산칼슘 이수화물; 젖산칼슘 삼수화물, 덱스트레이트; 가수분해된 곡물 고체, 아밀로스; 분말화된 셀룰로스, 탄산칼슘; 글리신, 카올린; 만니톨, 염화나트륨; 이노시톨, 벤토나이트 등을 포함한다.

[0726] "충전제"는 락토스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 분말, 덱스트로스, 덱스트레이트, 덱스트란, 전분, 예비겔화된 전분, 수크로스, 크실리톨, 락티톨, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 화합물을 포함한다.

[0727] "윤활제" 및 "활주제"는 물질의 부착 또는 마찰을 방지, 감소 또는 억제하는 화합물이다. 예시적인 윤활제는 예를 들어, 스테아르산, 수산화칼슘, 활석, 나트륨 스테아릴 푸메레이트, 광유와 같은 탄화수소, 또는 수소화 대두유(Sterotex®)와 같은 수소화 식물성 오일, 고급 지방산 및 그들의 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 예컨대 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연, 스테아르산, 스테아르산나트륨, 글리세롤, 활석, 왁스, Stearowet®, 붕산, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, PEG-4000) 또는 메톡시 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 Carbowax™, 올레산나트륨, 벤조산나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 마그네슘 또는 나트륨 라우릴 술페이트, 콜로이드성 실리카 예컨대 Syloid™, Cab-O-Sil®, 전분 예컨대 옥수수 전분, 실리콘 오일, 계면활성제 등을 포함한다.

[0728] "가소화제"는 마이크로캡슐화 재료 또는 필름 코팅을 부드럽게 하여 덜 부서지게 만드는 데 사용되는 화합물이다. 적합한 가소화제는 예를 들어, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, 및 PEG 800과 같은 폴리에틸렌 글리콜, 스테아르산, 프로필렌 글리콜, 올레산, 트리에틸 셀룰로스 및 트리아세틴을 포함한다. 일부 구현예에서, 가소화제는 분산제 또는 습윤제로서도 기능할 수 있다.

[0729] "가용화제"는 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 나트륨 라우릴 술페이트, 나트륨 도큐세이트, 비타민 E TPGS, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-하이드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 사이클로덱스트린, 에탄올, n-부탄올, 이소프로필 알코올, 콜레스테롤, 담즙산 염, 폴리에틸렌 글리콜 200-600, 글리코푸롤, 트랜스큐톨, 프로필렌 글리콜, 및 디메틸 이소소르비드 등과 같은 화합물을 포함한다.

[0730] "안정화제"는 임의의 항산화제, 완충제, 산, 방부제 등과 같은 화합물을 포함한다.

[0731] "현탁제"는 폴리비닐피롤리돈, 예를 들어, 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어, 약 300 내지 약 6000, 또는 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400의 분자량을 가질 수 있는 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 폴리소르베이트-80, 하이드록시에틸셀룰로스, 나트륨 알기네이트, 검, 예컨대, 예를 들어, 검 타르가칸트 및 검 아카시아, 구아 검, 잔탄 검을 포함하는 잔탄, 당, 셀룰로계, 예컨대, 예를 들어, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 나트륨 알기네이트, 폴리에톡실화 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈 등과 같은 화합물을 포함한다.

[0732] "계면활성제"는 나트륨 라우릴 술페이트, 나트륨 도큐세이트, Tween 60 또는 80, 트리아세틴, 비타민 E TPGS, 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트, 폴락소머, 담즙산 염, 글리세릴 모노스테아레이트, 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체, 예를 들어, Pluronic®(BASF) 등과 같은 화합물을 포함한다. 일부 다른 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 식물성 오일, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌(60) 경화 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어, 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다. 일부 구현예에서, 계면활성제는 물리적 안정성을 향상시키기 위해 또는 다른 목적을 위해 포함될 수 있다.

[0733] "점도 향상제"는 예를 들어, 메틸 셀룰로스, 잔탄 검, 카르복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 카르보머, 폴리비닐 알코올, 알기네이트, 아카시아, 키토산 및 이의 조합을 포함한다.

[0734] "습윤제"는 올레산, 글리세릴 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 나트륨 도큐세이트, 올레산나트륨, 나트륨 라우릴 술페이트, 나트륨 도큐세이트, 트리아세틴, Tween 80, 비타민 E TPGS, 암모늄 염 등과 같은 화합물을 포함한다.

[0735] **XIV. 치료 방법**

[0736] 본 발명은 또한 본 개시내용의 변형된 면역 효과기 세포를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 세포는 치료적 유효량으로 투여된다.

[0737] 본 발명은 또한 질환 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서 본 개시내용의 변형된 면역 효과기 세포의 용도에 관한 것이다.

[0738] 일부 구현예에서, 질환은 암일 수 있다. 특정 측면에서, 암은 혈액학적 또는 고형 종양일 수 있다. 다른 예에서, 암은 혈액학적 악성종양이다. 일부 경우에, 암은 전이성 암이다. 일부 경우에, 암은 재발성 또는 불응성 암이다. 특정 측면에서, 암은 B 세포암, 예를 들어, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia), 예를 들어 알파 쇄 질환, 감마 쇄 질환, 및 뮤 쇄 질환과 같은 중쇄 질환, 양성 모노클로날 감마글로불린혈증, 및 면역세포성 아밀로이드증(immunocytic amyloidosis), 흑색종, 유방암, 폐암, 기관지암, 결장직장암, 전립선암(예를 들어, 전이성, 호르몬 불응성 전립선암), 췌장암, 위암, 난소암, 비뇨기 방광암, 뇌 또는 중추신경계 암, 말초신경계 암, 식도암, 자궁경부암, 자궁 또는 자궁내막 암, 구강 또는 인두의 암, 간암, 신장암, 고환암, 담도암, 소장 또는 충수 암, 침샘암, 갑상샘암, 부신암, 골육종, 연골육종, 혈액학적 조직의 암 등으로부터 선택된다. 본 개시내용의 방법에 의해 치료될 수 있는 암 유형의 다른 비제한적인 예는 인간 육종 및 암종, 예를 들어, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 윤활막종, 중피종, 유잉 육종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장 암종, 결장직장암, 췌장암, 유방암, 유방 선암종 예를 들어 삼중 음성 유방암, 난소암, 편평상피 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 땀샘 암종, 피지샘 암종, 유두 암종, 유두 선암종, 낭샘암종, 수질

암종, 기관지원성 암종, 신세포 암종, 간종양, 담관 암종, 간암, 간세포 암종(HCC), 융모막암종, 정상피종, 배아 암종, 빌름스 종양(Wilms's tumor), 자궁경부암, 골암, 뇌 종양, 고환암, 폐암종, 소세포 폐암종, 방광암종, 상피 암종, 신경교종, 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 뇌실막종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경집종, 희소돌기아교세포종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 망막아종; 백혈병, 예를 들어, 급성 골수구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 외투 세포 림프종, 급성 림프모구성 백혈병, 및 급성 골수성 백혈병(골수모구성, 전골수성, 골수단핵구성, 단핵구성 및 적백혈병); 만성 백혈병(만성 골수구성(과립구성) 백혈병 및 만성 림프구성 백혈병); 미만성 거대 B-세포 림프종; 및 진성다혈구증, 림프종(호지킨병 및 비-호지킨병), 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 및 중쇄 질환을 포함한다.

[0739] 일부 경우에, 암은 고형 종양이다. 예시적인 고형 종양은 항문암; 충수암; 담관암(즉, 담관암종); 방광암; 뇌종양; 유방암; 자궁경부암; 결장암; 미지의 원발성 암(CUP); 식도암; 안암; 나팔관암; 위장관암; 신장암; 간암; 폐암; 수모세포종; 흑색종; 구강암; 난소암; 췌장암; 부갑상선 질환; 음경암; 뇌하수체 종양; 전립선암; 직장암; 피부암; 위암; 고환암; 후두암; 갑상선암; 자궁암; 질암; 또는 외음부암을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0740] 일부 경우에, 암은 혈액학적 악성종양이다. 일부 경우에, 혈액학적 악성종양은 림프종, 백혈병, 흑색종, 또는 B-세포 악성종양을 포함한다. 일부 경우에, 혈액학적 악성종양은 림프종, 백혈병 또는 흑색종을 포함한다. 일부 경우에, 예시적인 혈액학적 악성종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 고위험 CLL, 비-CLL/SLL 림프종, 전림프구성 백혈병(PLL), 여포성 림프종(FL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종(MCL), 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 다발성 골수종, 외부결절성 변연부 B 세포 림프종, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 버킷 림프종, 비-버킷 고등급 B 세포 림프종, 원발성 종격동 B-세포 림프종(PMBL), 면역모세포성 거대 세포 림프종, 전구체 B-림프모구성 림프종, B 세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 비장 변연부 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 종격(흉선) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출액 림프종, 또는 림프종양 육아종증을 포함한다. 일부 구현예에서, 혈액학적 악성종양은 골수성 백혈병을 포함한다. 일부 구현예에서, 혈액학적 악성종양은 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 만성 골수성 백혈병(CML)을 포함한다.

[0741] 일부 경우에, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 고위험 CLL, 비-CLL/SLL 림프종, 전림프구성 백혈병(PLL), 여포성 림프종(FL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종(MCL), 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 다발성 골수종, 외부결절성 변연부 B 세포 림프종, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 버킷 림프종, 비-버킷 고위험 B 세포 림프종, 원발성 종격동 B-세포 림프종(PMBL), 면역모세포성 거대 세포 림프종, 전구체 B-림프모구성 림프종, B 세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 비장 변연부 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 종격(흉선) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출액 림프종, 또는 림프종양 육아종증으로부터 선택된 혈액학적 악성종양이 있는 대상체에게 본원에게 기재된 변형된 효과기 세포를 투여하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 경우에, AML 또는 CML로부터 선택된 혈액학적 악성종양이 있는 대상체에게 변형된 효과기 세포를 대상체에게 투여하는 방법이 본원에 개시된다.

[0742] 또 다른 구현예에서, 상피암은 비소세포 폐암, 비유두상 신세포 암종, 자궁경부 암종, 난소 암종(예를 들어, 장액성 난소 암종), 또는 유방 암종이다. 상피암은 장액성, 자궁내막양, 점액성, 투명 세포, 브렌너(brenner), 또는 미분화를 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 다른 방식을 특징으로 할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시 내용의 방법 및 조성물은 외투 세포 림프종을 포함하나 이에 제한되지 않는 림프종 또는 이의 하위유형의 치료, 진단, 및/또는 예후에 사용된다.

[0743] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 항원의 과발현과 연관된다. 특정 구현예에서, 항원은 CD19, CD33, ROR1, MUC1, 또는 MUC16이다. 일부 구현예에서, 질환은 난소암, 골수이형성 증후군(MDS)이다.

[0744] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 폴리펩티드를 포함하는 변형된 효과기 세포를 장애, 예를 들면 암을 갖는 대상체에게 투여하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 경우에, 암은 CD19, CD20, CD33, CD44, BCMA, CD123, EGFRvIII, α-엽산 수용체, CAIX, CD30, ROR1, CEA, EGP-2, EGP-40, HER2, HER3, 엽산-결합 단백질, GD2, GD3, IL-13R-a2, KDR, EDB-F, 메소텔린, GPC3, CSPG4, HER1/HER3, HER2, CD44v6, CD44v7/v8, CD20, CD174, CD138, L1-CAM, FAP, c-MET, PSCA, CS1, CD38, IL-11Rα, EphA2, CLL-1, CD22, EGFR, 엽산 수용체 α, MUC1 또는 MUC16과 같은 뮤신, MAGE-A1, h5T4, PSMA, CSPG4, TAG-72 또는 VEGF-R2의 발현과 연관된 암이다.

[0745] 일부 구현예에서, 질환은 MUC16의 과발현과 연관된다. 이러한 특정 구현예에서, 질환은 난소암, 유방암, 췌장암, 자궁내막암, 또는 폐암이다.

[0746] 일부 구현예에서, 질환은 CD33의 과발현과 연관된다. 이러한 특정 구현예에서, 질환은 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 골수이형성 증후군(MDS)이다.

[0747] 일부 구현예에서, 질환은 ROR1의 과발현과 연관된다. 이러한 특정 구현예에서, 질환은 혈액학적 종양, 예를 들어 만성 림프구성 백혈병(CLL), 외투 세포 림프종(MCL), 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 및 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)을 수반한다. 이러한 특정 구현예에서, 질환은 고형 종양, 예를 들어 삼중 음성 유방암을 포함하는 유방 선암종(TNBC), 췌장암, 난소암, 및 폐 선암종을 수반한다.

[0748] 또 다른 구현예에서, 고형 종양이 있는 대상체를 치료하는 방법은 대상체로부터 세포의 샘플을 수득하는 단계, 샘플의 세포를 하나 이상의 트랜스포존을 포함하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드로 형질감염시키는 단계, 및 조작된 세포 집단을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 예에서, 림프구고갈은 조작된 세포를 대상체에게 투여하기 전에 필요하지 않다. 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 T 세포는 잘 알려진 프로토콜에 따라 전조건화된 림프구고갈이 있거나 없이 치료된 환자로 확장되고 전달될 수 있다. 일부 경우에, 하나 이상의 트랜스포존은 하나 이상의 miRNA(들), 키메라 항원 수용체(CAR), 사이토카인, 하나 이상의 세포 태그, 및 DNA를 세포의 게놈으로 통합하는 데 효과적인 트랜스포사제를 암호화한다. 일부 경우에, 하나 이상의 트랜스포존은 하나 이상의 miRNA(들), 키메라 항원 수용체(CAR), 사이토카인, 하나 이상의 세포 태그, 사이토카인의 리간드-유도성 제어를 위한 유전자 스위치 폴리펩티드 및 DNA를 세포의 게놈으로 통합하는 데 효과적인 트랜스포사제를 암호화한다. 일부 경우에, 유전자 스위치 폴리펩티드는 i) 제1 핵 수용체 리간드 결합 도메인에 융합된 DNA 결합 도메인을 포함하는 제1 유전자 스위치 폴리펩티드, 및 ii) 제2 핵 수용체 리간드 결합 도메인에 융합된 전사활성화 도메인을 포함하는 제2 유전자 스위치 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 제1 유전자 스위치 폴리펩티드 및 제2 유전자 스위치 폴리펩티드는 링커에 의해 연결된다. 일부 경우에, 세포는 전기천공을 통해 형질감염된다. 일부 경우에, 유전자 스위치 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 프로모터에 의해 조절된다. 일부 경우에, 프로모터는 조직-특이적 프로모터 또는 EF1A 프로모터 또는 이의 기능적 변이체이다. 일부 경우에, 조직-특이적 프로모터는 T 세포 특이적 반응 요소 또는 NFAT 반응 요소를 포함한다. 일부 경우에, 사이토카인은 IL-1, IL-2, IL-15, IL-12, IL-21, IL-15의 융합, IL-15R 또는 IL-15 변이체 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 경우에, 사이토카인은 분비된 형태이다. 일부 경우에, 사이토카인은 막-결합된 형태이다. 일부 경우에, 세포는 NK 세포, NKT 세포, T-세포 또는 T-세포 전구 세포이다. 일부 경우에, 세포는 대상체에게 투여된다(예를 들어 대상체에게 조작된 세포를 주입함으로써). 일부 경우에, 방법은 사이토카인의 발현을 유도하기 위해 유효량의 리간드(예를 들어 벨레디멕스)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 경우에, 트랜스포사제는 연어과-유형 Tc1-유사 트랜스포사제이다. 일부 경우에, 트랜스포사제는 SB11 또는 SB100x 트랜스포사제이다. 다른 경우에, 트랜스포사제는 PiggyBac이다. 일부 경우에, 세포 태그는 HER1 절두된 변이체 또는 CD20 절두된 변이체 중 적어도 하나를 포함한다.

[0749] 전이성 흑색종이 있는 환자에서 수행된 연구는 입양 세포 전달 전에 림프구고갈이 시험관내 확장된 종양-침윤 림프구(TIL)를 사용한 요법의 효능을 극적으로 향상시킴을 입증하였다. Muranski P, 등, "Increased intensity lymphodepletionand adoptive immunotherapy—how far can we go?" *Nat Clin Pract Oncol*. 2006;3(12):668-681. 림프구고갈은 인터류킨-2(IL-2), IL-7, 및 IL-15와 같은 항상성 사이토카인에 대한 침하물 제거, 조절 T 세포 및 골수성-유래 억제인자 세포와 같은 면역억제 요소 제거, 종양 세포에서 공자극 분자 유도 및 인돌아민 2,3-디옥시게나제 하향조절, 및 입양 전달된 T 세포의 확장, 기능, 및 지속성 촉진을 포함하는 다중 메커니즘에 의해 작동할 가능성이 있다. 이러한 경험은 CAR T-세포 요법을 사용한 임상 시험에서 림프구고갈의 사용으로 이어졌다. Kochenderfer 등은 림프구고갈 후 혈청 IL-15 수준의 증가와 항-CD19 CAR T-세포 요법 후 임상 반응 사이의 연관성을 나타내었다. Kochenderfer JN, 등, "Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels," *J Clin Oncol*. 2017; 35(16):1803-1813. Turtle과 동료들은 림프고갈 레지멘에서 사이클로포스파미드(Cy/Flu)에 플루다라빈의 첨가가 비-호지킨 림프종이 있는 환자에서 비-Flu 림프고갈 레지멘과 비교하여 개선된 항-CD19 CAR T-세포 확장 및 지속성 및 더 나은 임상 결과와 연관되었음을 나타내었다. Turtle CJ, 등, "Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells," *Sci Transl Med*. 2016; (8)355-355ra116. 다른 연구는 첫 달에 걸쳐 피크 및 곡선하 면적 둘 다에 대한 생체내 CAR T-세포 확장 규모가 반응 및/또는 지속성과 연관될 수 있음을 나타내었다. Neelapu SS, 등, "Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma," *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-2544.

[0750] 일부 구현예에서, 대상체는 변형된 면역 효과기 세포를 대상체에게 투여하는 단계 전에 림프구고갈을 겪는다.

본원에 사용된 바와 같이, "림프구고갈"은 예를 들어 림프구고갈제의 투여에 의해 대상체에서 림프구 수를 감소시키는 방법을 수반한다. 림프구고갈의 예는 비골수제거성 림프구고갈 화학요법, 골수제거성 림프구고갈 화학요법을 포함한다. 림프구고갈은 또한 부분 신체 또는 전신 분획화 방사선 요법에 의해 획득될 수 있다. 림프구고갈제는 포유류에게 투여될 때 포유류에서 기능적 림프구의 수를 감소시킬 수 있는 화학적 화합물 또는 조성물일 수 있다. 이러한 제제의 하나의 예는 하나 이상의 화학치료제이다. 이러한 제제 및 투여량은 알려져 있고, 치료될 대상체에 따라 치료 의사에 의해 선택될 수 있다. 림프구고갈제의 예는 플루다라빈, 사이클로포스파미드, 클라드리빈(cladribine), 데닐류킨 디프티톡스(denileukin diftitox), 또는 이의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 변형된 면역 효과기 세포를 대상체에게 투여하는 단계 전에 림프구고갈을 겪지 않는다.

[0751] 일부 구현예에서, 림프구고갈은 약 10 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 바람직하게는 약 40 mg/kg 내지 약 80 mg/kg, 예를 들어 약 60 mg/kg의 용량으로 사이클로포스파미드의 투여에 의해 수행된다. 이러한 구현예에서, 사이클로포스파미드는 약 10 mg/m^2 내지 약 50 mg/m^2, 바람직하게는 약 20 mg/m^2 내지 약 40 mg/m^2, 예를 들어 약 30 mg/m^2의 용량으로 플루다라빈과 부수적으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 림프구고갈은 약 10 mg/m^2 내지 약 50 mg/m^2, 바람직하게는 약 20 mg/m^2 내지 약 40 mg/m^2, 예를 들어 약 30 mg/m^2의 용량으로 플루다라빈의 투여에 의해 수행된다. 이러한 구현예에서, 플루다라빈은 약 200 mg/m^2 내지 약 900 mg/m^2, 바람직하게는 약 400 내지 약 600 mg/m^2, 예를 들어 500 mg/m^2의 용량으로 사이클로포스파미드와 부수적으로 투여될 수 있다.

[0752] 일부 구현예에서, 환자 또는 대상체는 자가 변형된 면역 효과기 세포를 생산하기 위해 혈액을 회수하기 전에 림프구고갈되지 않는다.

[0753] 일부 구현예에서, 변형된 면역 효과기 세포는 대상체에 대해 자가이다. 일부 구현예에서, 변형된 면역 효과기 세포는 대상체에 대해 동종이계이다.

[0754] 일부 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 변형된 면역 효과기 세포의 양 및 양은 사이토카인-연관 독성을 유도하는 효능 및 잠재력에 기반하여 결정된다.

[0755] 본원에 기재된 조성물의 투여는 에어로졸 흡입, 주사, 섭취, 수혈, 주입 및 이식을 포함하는 임의의 편리한 방식으로 수행될 수 있다. 본원에 기재된 조성물은 피하, 피내, 종양내, 결절내, 골수내, 근육내, 정맥내(i.v.) 주사에 의해, 또는 복강내로 환자에게 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 T 세포 조성물은 피내 또는 피하 주사에 의해 환자에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 면역 효과기 세포 조성물은 i.v. 주사에 의해 투여된다. T 세포의 조성물은 림프절, 또는 원발성 종양 또는 전이 부위에 직접 주사될 수 있다.

[0756] 환자에게 투여될 상기 치료의 투여량은 치료되는 병태의 정확한 속성 및 치료 수용자에 따라 달라질 것이다. 인간 투여를 위한 투여량 규모는 당업계에서 허용되는 관행에 따라 수행될 수 있다. 예를 들어, 상기 치료의 용량은 1x10^4 개 CAR+ 세포/kg 내지 5x10^6 개 CAR+ 세포/kg의 범위일 수 있다. 예시적인 용량은 1x10^2 개 CAR+ 세포/kg, 1x10^3 개 CAR+ 세포/kg, 1x10^4 개 CAR+ 세포/kg, 1x10^5 개 CAR+ 세포/kg, 3x10^5 개 CAR+ 세포/kg, 1x10^6 개 CAR+ 세포/kg, 5x10^6 개 CAR+ 세포/kg, 1x10^7 개 CAR+ 세포/kg, 1x10^8 개 CAR+ 세포/kg 또는 1x10^9 개 CAR+ 세포/kg일 수 있다. 적절한 용량은 성인 또는 소아 환자에 따라 조정될 수 있다.

[0757] 대안적으로, 포유류(예를 들어, 인간)에게 투여되는 면역 효과기 세포의 전형적인 양은 예를 들어, 100, 1000, 1만, 10만, 100만 내지 1000억 개 세포의 범위일 수 있지만; 이 예시적인 범위 미만 또는 초과의 양이 본 발명의 범위 내에 있다. 예를 들어, 본 발명의 숙주 세포의 용량은 약 100만 내지 약 500억 개 세포(예를 들어, 약 500만 개 세포, 약 2500만 개 세포, 약 5억 개 세포, 약 10억 개 세포, 약 50억 개 세포, 약 200억 개 세포, 약 300억 개 세포, 약 400억 개 세포, 또는 전술한 값 중 임의의 2 개에 의해 정의된 범위), 약 1000만 내지 약 1000억 개 세포(예를 들어, 약 2000만 개 세포, 약 3000만 개 세포, 약 4000만 개 세포, 약 6000만 개 세포, 약 7000만 개 세포, 약 8000만 개 세포, 약 9000만 개 세포, 약 100억 개 세포, 약 250억 개 세포, 약 500억 개 세포, 약 750억 개 세포, 약 900억 개 세포, 또는 전술한 값 중 임의의 2 개에 의해 정의된 범위), 약 1억 개 세포 내지 약 500억 개 세포(예를 들어, 약 1억 200만 개 세포, 약 2억 5000만 개 세포, 약 3억 5000만 개 세포, 약 4억 5000만 개 세포, 약 6억 5000만 개 세포, 약 8000억 개 세포, 약 9000억 개 세포, 약 30억 개 세포, 약 300억 개 세포, 약 450 억 개 세포, 또는 전술한 값 중 임의의 2 개에 의해 정의된 범위)일 수 있다.

[0758] 치료적 또는 예방적 효능은 치료된 환자의 주기적 평가에 의해 모니터링될 수 있다. 수일 이상에 걸쳐 반복 투

여하는 경우, 병태에 따라, 치료는 원하는 질환 증상 억제가 발행할 때까지 반복된다. 그러나, 다른 투여량 레지멘이 유용할 수 있고 본 발명의 범위 내에 있다. 원하는 투여량은 조성물의 단일 볼루스 투여, 조성물의 다중 볼루스 투여, 또는 조성물의 연속 주입 투여에 의해 전달될 수 있다.

[0759] 일부 구현예에서, 변형된 효과기 세포의 양은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되고 양은 사이토카인-연관 독성을 유도하는 효능 및 잠재력에 기반하여 결정된다. 또 다른 구현예에서, 변형된 효과기 세포는 CAR^+ 및 $CD3^+$ 세포이다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^4 내지 약 10^9 개의 변형된 효과기 세포/kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^4 내지 약 10^5 개의 변형된 효과기 세포/kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^6 개의 변형된 효과기 세포/kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^7 개의 변형된 효과기 세포/kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 $>10^4$ 개지만 $\leq 10^5$ 개의 변형된 효과기 세포/kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 $>10^5$ 개지만 $\leq 10^6$ 개의 변형된 효과기 세포/kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 $>10^6$ 개지만 $\leq 10^7$ 개의 변형된 효과기 세포/kg을 포함한다.

[0760] 일 구현예에서, 변형된 면역 효과기 세포는 종양 조직에 직접 국소 전달을 통해 암을 표적한다. 예를 들어, 난소암에서, 변형된 면역 효과기 세포는 복부 또는 복강으로 복강내(IP)로 전달될 수 있다. 이러한 IP 전달은 화학요법 약물의 전달을 위해 배치된 포트 또는 기존 포트를 통해 수행될 수 있다. 변형된 면역 효과기 세포의 국소 전달의 다른 방법은 절제 공동으로 카테터 주입, 초음파 가이드 종양내 주사, 간 동맥 주입 또는 흉막내 전달을 포함할 수 있다.

[0761] 일 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체는 IP를 통해 전달된 변형된 면역 효과기 세포의 제1 용량 이어서 IV를 통해 전달된 변형된 면역 효과기 세포의 제2 용량으로 요법을 시작할 수 있다. 추가 구현예에서, 변형된 면역 효과기 세포의 제2 용량은 IV 또는 IP를 통해 전달될 수 있는 후속 용량이 뒤따를 수 있다. 일 구현예에서, 제1 용량과 제2 용량 또는 추가 후속 용량 사이의 기간은 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 일일 수 있다. 일 구현예에서, 제1 용량과 제2 용량 또는 추가 후속 용량 사이의 기간은 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36 개월일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 제1 용량과 제2 용량 또는 추가 후속 용량 사이의 기간은 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 년일 수 있다.

[0762] 또 다른 구현예에서, 카테터는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 회 용량의 변형된 면역 효과기 세포의 추가 투여를 위해 종양 또는 전이 부위에 배치될 수 있다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 용량은 약 10^2 내지 약 10^9 개의 변형된 효과기 세포/kg을 포함할 수 있다. 독성이 관찰된 경우, 변형된 효과기 세포의 용량은 약 10^2 내지 약 10^5 개의 변형된 효과기 세포/kg을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 용량은 약 10^2 개의 변형된 효과기 세포/kg에서 시작할 수 있고 후속 용량은 약 10^4, 10^5, 10^6, 10^7, 10^8 또는 10^9 개의 변형된 효과기 세포/kg로 증가될 수 있다.

[0763] 개시된 핵산 서열을 발현하는 면역 효과기 세포, 또는 이러한 핵산 서열을 포함하는 벡터는 포유류에게 공동투여될 수 있는 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다. "공동투여"란 하나 이상의 추가 치료제 및 본 발명의 숙주 세포 또는 본 발명의 벡터를 하나 이상의 추가 치료제의 효과를 향상시키기에 충분히 가까운 시간에 투여하거나, 그 반대의 경우를 의미한다. 이와 관련하여, 본원에 기재된 면역 효과기 세포 또는 본원에 기재된 벡터는 하나 이상의 추가 치료제와 동시에, 또는 먼저 투여될 수 있고, 하나 이상의 추가 치료제는 두번째로 투여될 수 있거나 그 반대의 경우일 수 있다. 대안적으로, 개시된 면역 효과기 세포 또는 본원에 기재된 벡터 및 하나 이상의 추가 치료제는 동시에 투여될 수 있다.

[0764] 본 발명의 숙주 세포 및/또는 본 발명의 벡터에 포함되거나 공동투여될 수 있는 치료제의 예는 인터류킨, 사이토카인, 인터페론, 애쥬번트 및 화학치료제이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 IFN-알파, IFN-베타, IFN-감마, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, LT-베타, TNF-알파, 성장 인자, 및 hGH, 인간 Toll-유사 수용체의 리간드 TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, 및 TLR10이다.

[0765] **A. 변형된 면역 효과기 세포 용량**

[0766] 일부 구현예에서, 투여되는 변형된 면역 효과기 세포의 양은 약 10^2 내지 약 10^9 개의 변형된 효과기 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여되는 변형된 면역 효과기 세포의 양은 약 10^3 내지 약 10^9 개의 변형된 효과기 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여되는 변형된 면역 효과기 세포의 양은 약 10^4 내지 약 10^9 개의 변형된 효과기 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^9 개의 변형된 효과기 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^8 개의 변형된 효과기 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^7 개의 변형된 효과기 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^9 개의 변형된 효과기 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^8 개의 변형된 효과기 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^7 내지 약 10^9 개의 변형된 효과기 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^6 개의 변형된 효과기 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^7 개의 변형된 효과기 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^7 내지 약 10^8 개의 변형된 효과기 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^8 내지 약 10^9 개의 변형된 효과기 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^9 개의 변형된 효과기 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^8 개의 변형된 효과기 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^7 개의 변형된 효과기 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^6 개의 변형된 효과기 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^5 개의 변형된 효과기 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^4 개의 변형된 효과기 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^3 개의 변형된 효과기 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 효과기 세포의 양은 약 10^2 개의 변형된 효과기 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다.

[0767] 일부 구현예에서, 변형된 면역 효과기 세포는 변형된 CAR-T 세포이다. 일부 경우에, 변형된 CAR-T 세포는 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 miRNA(들)를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 변형된 CAR-T 세포의 양은 약 10^4 내지 약 10^9 개의 변형된 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^9 개의 변형된 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^8 개의 변형된 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^7 개의 변형된 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^9 개의 변형된 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^8 개의 변형된 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 CAR-T 세포의 양은 약 10^7 내지 약 10^9 개의 변형된 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^6 개의 변형된 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^7 개의 변형된 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 CAR-T 세포의 양은 약 10^7 내지 약 10^8 개의 변형된 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 CAR-T 세포의 양은 약 10^8 내지 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 CAR-T 세포의 양은 약 10^9 개의 변형된 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다.

일부 경우에, 변형된 CAR-T 세포의 양은 약 10^8 개의 변형된 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 CAR-T 세포의 양은 약 10^7 개의 변형된 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 개의 변형된 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 개의 변형된 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다.

[0768] 일부 구현예에서, 변형된 CAR-T 세포는 CD19-특이적 CAR-T 세포이다. 일부 경우에, CD19-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD19-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^8 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD19-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^7 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD19-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD19-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^8 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD19-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^7 내지 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD19-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^6 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD19-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^7 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD19-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^7 내지 약 10^8 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD19-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^8 내지 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD19-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD19-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^8 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD19-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^7 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD19-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD19-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다.

[0769] 일부 구현예에서, 변형된 CAR-T 세포는 CD33-특이적 CAR-T 세포이다. 일부 경우에, CD33-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD33-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^8 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD33-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^7 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD33-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD33-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^8 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD33-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^7 내지 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD33-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^6 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD33-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^7 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD33-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^7 내지 약 10^8 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD33-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^8 내지 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD33-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD33-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^8 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD33-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^7 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD33-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, CD33-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다.

[0770] 일부 구현예에서, 변형된 CAR-T 세포는 MUC1-특이적 CAR-T 세포이다. 일부 경우에, MUC1-특이적 CAR-T 세포의

양은 약 10^5 내지 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^8 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^7 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^8 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^7 내지 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^6 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^7 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^7 내지 약 10^8 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^8 내지 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^8 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^7 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다.

[0771] 일부 구현예에서, 변형된 CAR-T 세포는 MUC16-특이적 CAR-T 세포이다. 일부 경우에, MUC16-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC16-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^8 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC16-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^7 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC16-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC16-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^8 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC16-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^7 내지 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC16-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^6 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC16-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^7 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC16-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^7 내지 약 10^8 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC16-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^8 내지 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC16-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC16-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^8 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC16-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^7 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC16-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, MUC16-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다.

[0772] 일부 구현예에서, 변형된 CAR-T 세포는 ROR1-특이적 CAR-T 세포이다. 일부 경우에, ROR1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, ROR1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^8 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, ROR1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^7 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, ROR1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, ROR1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^8 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, ROR1-

특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^7 내지 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, ROR1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^6 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, ROR1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^7 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, ROR1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^7 내지 약 10^8 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, ROR1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^8 내지 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, ROR1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^9 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, ROR1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^8 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, ROR1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^7 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, ROR1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^6 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, ROR1-특이적 CAR-T 세포의 양은 약 10^5 개의 CAR-T 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다.

[0773] 일부 구현예에서, 변형된 T 세포는 조작된 TCR T-세포이다. 일부 경우에, 조작된 TCR T- 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^9 개의 TCR 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^8 개의 TCR 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^7 개의 TCR 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^9 개의 TCR 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^8 개의 TCR 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^7 내지 약 10^9 개의 TCR 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^5 내지 약 10^6 개의 TCR 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^6 내지 약 10^7 개의 TCR 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^7 내지 약 10^8 개의 TCR 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 약 10^8 내지 약 10^9 개의 TCR 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 내지 약 10^9 개의 TCR 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 내지 약 10^8 개의 TCR 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 내지 약 10^7 개의 TCR 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 내지 약 10^6 개의 TCR 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다. 일부 경우에, 조작된 TCR 세포의 양은 내지 약 10^5 개의 TCR 세포/대상체의 체중 kg을 포함한다.

[0774] 투여량 값은 완화될 병태의 유형 및 중증도에 따라 달라질 수 있음에 주목해야 한다. 임의의 특정 대상체에 대해, 특이적 투여량 레지멘은 개체의 필요성 및 조성물의 투여를 관리하거나 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간에 따라 조정되어야 하고, 본원에 제시된 투여량 범위는 단지 예시적이고 청구된 조성물의 범위 또는 실행을 제한하려는 것으로 의도되지 않음이 추가로 이해되어야 한다.

[0775] 일부 구현예에서, 표현형이 본 개시내용의 방법에 의해 결정되는 암은 방광암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 부인과 암, 신암, 후두암, 폐암, 구강암, 두경부암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 또는 피부암과 같으나 이에 제한되지 않는 상피암이다. 다른 구현예에서, 암은 유방암, 전립선암, 폐암, 또는 결장암이다.

[0776] **B. 조합 요법**

[0777] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 변형된 면역 효과기 세포 및 이의 조성물은 요법 단독으로 또는 다른 요법과 함께, 표준 요법(화학요법, 화학요법 및 현재 임상 시험 요법을 포함하나 이에 제한되지 않음)에 대한 약 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 평균 반응률을 갖는 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 암은 호지킨 림프종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC), 현미부수체 불안정성(MSI)-고빈도 또는 불일치 복구(MMR)-결합 고형 종양, CSCC, RCC, CRC, 흑색종, 메르켈 세포암, 방광암, RCC, 간세포 암종(HCC), 두경부암(H&N), 자궁경부암, 위암, 소세포 폐암(SCLC), 자궁내막암, 중피종, 난소암, 삼중 음성 유방암(TNBC), 유방암, 결장직장암(CRC), 췌장암, 전립선암을 포함하나 이에

제한되지 않는다.

[0778] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 추가 치료제와 함께 조합 요법으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항체와 같은 생물학적 분자를 포함한다. 예를 들어, 치료는 EGFR, HER2/ErbB2, 및/또는 VEGF에 결합하는 항체를 포함하나 이에 제한되지 않는 종양-연관 항원에 대한 항체와 함께 본원에 기재된 바와 같은 변형된 면역 효과기 세포의 조합 투여를 수반할 수 있다. 특정 구현예에서, 추가 치료제는 암 줄기 세포 마커에 특이적인 항체이다. 특정 구현예에서, 추가 치료제는 혈관형성 억제제인 항체(예를 들어, 항-VEGF 또는 VEGF 수용체 항체)이다. 특정 구현예에서, 추가 치료제는 베바시주맙(AVASTIN), 라무시루맙, 트라스투주맙(HERCEPTIN), 페르투주맙(OMNITARG), 파니투무맙(VECTIBIX), 니모투주맙, 잘루투무맙, 또는 세툭시맙(ERBITUX)이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 소분자와 같은 제제를 포함한다. 예를 들어, 치료는 EGFR, HER2(ErbB2), 및/또는 VEGF를 포함하나 이에 제한되지 않는 종양-연관 항원에 대한 억제제로서 작용하는 소분자와 함께 본원에 기재된 바와 같은 변형된 면역 효과기 세포의 조합 투여를 수반할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 변형된 면역 효과기 세포는 제피티닙(IRESSA), 에를로티닙(TARCEVA), 수니티닙(SUTENT), 라파타닙, 반데타닙(ZACTIMA), AEE788, CI-1033, 세디라닙(RECENTIN), 소라페닙(NEXAVAR), 및 파조파닙(GW786034B)으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질 키나제 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 mTOR 억제제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 추가 치료제는 화학요법 또는 T_{REG} 세포의 수를 감소시키는 다른 억제제이다. 특정 구현예에서, 치료제는 사이클로포스파미드 또는 항-CTLA4 항체이다. 또 다른 구현예에서, 추가 치료제는 골수성-유래 억제인자 세포의 존재를 감소시킨다. 추가 구현예에서, 추가 치료제는 카르보탁솔이다. 추가 구현예에서, 추가 치료제는 이브루티닙이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항-PD-1 또는 항-PDL1 억제제를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 본원에 기재된 바와 같은 변형된 면역 효과기 세포와 조합하여 하나 이상의 체크포인트 억제제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 추가 체크포인트 억제제는 항-CTLA-4 항체일 수 있다. 항-CTLA-4 항체(예를 들어, 이필리무맙)는 진행성 흑색종이 있는 참가자에서 지속적인 항-종양 활성 및 연장된 생존을 나타내어, 2011년 미국 식품의약국(FDA) 승인을 받았다. Hodi 등, Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. (2010) Aug 19; 363(8):711-23 참조. 일부 구현예에서, 하나 이상의 체크포인트 억제제는 항-PD-L1 항체일 수 있다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 전장 아테졸리주맙(항-PD-L1), 아벨루맙(항-PD-L1), 더발루맙(항-PD-L1), 또는 이의 단편 또는 변이체일 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 체크포인트 억제제는 CD27 억제제, CD28 억제제, CD40 억제제, CD122 억제제, CD137 억제제, OX40(CD134로도 알려짐) 억제제, GITR 억제제, ICOS 억제제, 또는 이의 임의의 조합 중 임의의 하나 이상일 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 체크포인트 억제제는 A2AR 억제제, B7-H3(CD276으로도 알려짐) 억제제, B7-H4(VTCN1로도 알려짐) 억제제, BTLA 억제제, IDO 억제제, KIR 억제제, LAG3 억제제, TIM-3 억제제, VISTA 억제제, 또는 이의 임의의 조합 중 임의의 하나 이상일 수 있다.

[0779] 특정 구현예에서, 추가 치료제는 제2 면역치료제를 포함한다. 일부 구현예에서, 추가 면역치료제는 콜로니 자극 인자, 인터류킨, 면역억제 기능을 차단하는 항체(예를 들어, 항-CTLA-4 항체, 항-CD28 항체, 항-CD3 항체, 항-PD-L1 항체, 항-TIGIT 항체), 면역 세포 기능을 향상시키는 항체(예를 들어, 항-GITR 항체, 항-OX-40 항체, 항-CD40 항체, 또는 항-4-1BB 항체), toll-유사 수용체(예를 들어, TLR4, TLR7, TLR9), 가용성 리간드(예를 들어, GITRL, GITRL-Fc, OX-40L, OX-40L-Fc, CD40L, CD40L-Fc, 4-1BB 리간드, 또는 4-1BB 리간드-Fc), 또는 B7 패밀리의 구성원(예를 들어, CD80, CD86)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 추가 면역치료제는 CTLA-4, CD28, CD3, PD-L1, TIGIT, GITR, OX-40, CD-40, 또는 4-1BB를 표적한다.

[0780] 일부 구현예에서, 추가 치료제는 추가 면역 체크포인트 억제제이다. 본원에 사용된 바와 같이, "면역 체크포인트 억제제"는 면역 체크포인트 단백질의 활성을 억제하는 제제이다. 일부 구현예에서, 추가 면역 체크포인트 억제제는 항-PD-L1 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-CD28 항체, 항-TIGIT 항체, 항-LAG3 항체, 항-TIM3 항체, 항-GITR 항체, 항-4-1BB 항체, 또는 항-OX-40 항체이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항-TIGIT 항체이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 BMS935559(MDX-1105), 아텍솔리주맙(MPDL3280A), 더발루맙(MEDI4736), 및 아벨루맙(MSB0010718C)으로 이루어진 군으로부터 선택된 항-PD-L1 항체이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 이필리무맙(YERVOY) 및 트레멜리무맙으로 이루어진 군으로부터 선택된 항-CTLA-4 항체이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 BMS-986016 및 LAG525로 이루어진 군으로부터 선택된 항-LAG-3 항체이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 MEDI6469, MEDI0562, 및 MOXR0916으로 이루어진 군으로부터 선택된 항-OX-40 항체이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 PF-05082566으로 이루어진 군으로부터 선택된 항-4-1BB 항체이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 변형된 면역 효과기 세포는 사이토카인, 아드레노메듈린(AM), 안지오포이에틴(Ang), BMP, BDNF, EGF,

에리트로포이에틴(EPO), FGF, GDNF, 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF), 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF), 대식세포 콜로니 자극 인자(M-CSF), 줄기 세포 인자(SCF), GDF9, HGF, HDGF, IGF, 이동-자극 인자, 미오스타틴(GDF-8), NGF, 뉴로트로핀, PDGF, 트롬보포이에틴, TGF-α, TGF-β, TNF-α, VEGF, P1GF, 감마-IFN, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, 및 IL-18로 이루어진 군으로부터 선택된 생물학적 분자와 조합하여 투여될 수 있다.

[0781] **XVI. 개인맞춤형 요법**

[0782] 구현예에서, 본 발명은 대상체에서 항원의 과발현과 연관된 질환 또는 장애의 검출을 수반한다. 검출 방법은 a) 대상체로부터의 샘플을 본원에 기재된 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 중 하나 이상과 접촉시키는 단계; 및 b) 질환이 없는 대조군 샘플에 대한 이러한 결합과 비교하여 샘플에 대한 항체 또는 이의 단편의 증가된 결합 수준을 검출하여, 대상체에서 질환을 검출하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 질환은 암이다. 이러한 특정 구현예에서, 암은 난소암 및 유방암의 군으로부터 선택된다. 검출 방법을 제한하려는 의도는 아니지만, 일 구현예에서 결합의 검출은 면역조직화학적이며, 예를 들어 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA), 형광 활성화 세포 분류(FACS), 웨스턴 블롯, 면역침전, 및/또는 방사선 영상화에 의해서이다.

[0783] 본 발명의 구현예에서, 수집 접근법은 암 환자를 포함하는 환자를 위한 개인맞춤형 세포 요법 환경을 변환하는 데 사용된다. 접근법은 종양-연관 항원을 표적하기 위한 비바이러스 플라스미드 집합체의 개발되고 검증된 사용을 포함한다. 이러한 설계 및 제조 이점은 UltraPorator™ 전기천공 시스템의 역량과 결합된 유전적으로 변형된 세포의 생성을 위한 UltraCAR-T™ 기술의 사용을 포함한다. 이러한 방법, 화합물 및 조성물은 암 센터 및 의사가 개인맞춤형, 자가 유전적으로 변형된 세포 치료제를 암 환자에게 밤새 제조하여 전달할 수 있도록 지원하는 요법 및 치료 옵션을 허용한다. 환자의 암 적응증 및/또는 바이오마커 프로파일에 기반하여, 하나 이상의 비바이러스 플라스미드가 라이브러리로부터 선택되어 개인맞춤형 UltraCAR-T 세포 치료를 구축할 수 있다. 초기 치료 후, 이 접근법은 치료 반응 및 환자 종양의 항원 발현의 변화에 기반하여 동일하거나 새로운 종양 항원(들)을 표적하는 UltraCAR-T 세포의 재투여를 허용할 가능성이 있다. 진보된 UltraVector™ DNA 구성 플랫폼 및 밤새 제조 용이성의 조합으로 이 라이브러리 접근법은 기존 T-세포 요법에 비해 유리하다.

[0784] 본원에는 키메라 항원 수용체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 또는 이를 포함하는 세포의 연속 투여를 포함하는 질환 또는 장애의 치료 방법이 제공된다. 질환 또는 장애는 예를 들어, 암 또는 자가면역 질환 또는 장애일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 바이러스 또는 비바이러스 벡터에 존재할 수 있다. 키메라 항원 수용체는 항원 표적 배열에 대한 상이한 구조적 조성 및 결합 특이성을 갖는 키메라 항원 수용체의 집합체로부터 선택된다.

[0785] 특정 구현예에서, 키메라 항원 수용체의 집합체는 다음 항원 중 적어도 하나를 표적하는 키메라 항원 수용체를 포함한다: BCMA, CAIX, CA125, CCR4, CD3, CD4, CD5, CD7, CD16, CD19, CD20, CD22, CD24, CD25, CD28, CD30, CD33, CD38, CD40, CD44, CD44v6, CD44v7/v8, CD47, CD52, CD56, CD70, CD79b, CD80, CD81, CD86, CD123, CD133, CD138, CD151, CD171, CD174, CD276, CEA, CEACAM6, CLL-1, c-MET, CS1, CSPG4, CTLA-4, DLL3, EDB-F, EGFR, EGFR2, EGFRvIII, EGP-2, EGP-40, EphA2, FAP, FLT1, FLT4, 엽산-결합 단백질, 엽산 수용체, 엽산 수용체 α, α-엽산 수용체, Frizzled, GD2, GD3, GHR, GHRHR, GITR, GPC3, Gp100, gp130, HBV 항원, HER1, HER2, HER3, HER4, h5T4, HVEM, IGF1R, Ig카파, IL-1-RAP, IL-2R, IL6R, IL-11Rα, IL-13R-a2, KDR, KRASG12V, LewisA, LewisY, L1-CAM, LIFRP, LRP5, LTPR, MAGE-A, MAGE-A1, MAGE-A10, MAGE-A3, MAGEA3/A6, MAGE-A4, MAGE-A6, MART-1, MCAM, 메소텔린, PSCA, MUC1, MUC4 또는 MUC16과 같은 뮤신, NGFR, NKG2D, Notch-1-4, NY-ESO-1, O-아세틸GD2, O-아세틸GD3, OX40, P53, PD1, PDE10A, PD-L1, PD-L2, PRAME, PSMA, PTCH1, RANK, Robo1, ROR1, ROR1R, ROR-2, TACI, TAG-72, TCRa, TCRp, TGF, TGF베타, TGF베타-II, TGFBR1, TGFBR2, Titin, TLR7, TLR9, TNFR1, TNFR2, TNFRSF4, TRBC1, TWEAK-R, VEGF, VEGF-R2, 및 WT-1. 특정 구현예에서, 키메라 항원 수용체의 집합체는 다음 항원 중 적어도 하나를 표적하는 키메라 항원 수용체를 포함한다: B7H4, BCMA, BTLA, CA125, CAIX, CCR4, CD123, CD133, CD137, CD138, CD151, CD16, CD171, CD174, CD19, CD20, CD22, CD24, CD25, CD276, CD28, CD3, CD30, CD33, CD38, CD4, CD40, CD44, CD44v6, CD44v7/v8, CD47, CD5, CD52, CD56, CD7, CD70, CD79b, CD80, CD81, CD86, CEA, CEACAM6, CLL-1, c-MET, CS1, CSPG4, CTLA-4, DLL3, EDB-F, EGFR, EGFR2, EGFRvIII, EGP-2, EGP-40, EphA2, HER1, HER2, HER3, HER4, FAP, FLT1, FLT4, 엽산 수용체 α, 엽산-결합 단백질, 엽산 수용체, Frizzled, GD2, GD3, GHR, GHRHR, GITR, Gp100, gp130, GPC3, h5T4, HBV 항원, HER1/HER3, HPV 항원, HVEM, IGF1R, Ig카파, IL-11Rα, IL-13R-α2, IL-1-RAP, IL-2R, IL6R, KDR, KRASG12V, L1-CAM, LewisA, LewisY, LIFRP, LRP5, LTPR, MAGE-A, MAGE-A1, MAGE-A10, MAGE-A3, MAGEA3/A6, MAGE-A4, MAGE-A6, MART-1, MCAM, 메소텔린, MUC1 및 MUC16과 같은 뮤신, NGFR, NKG2D, Notch 1-4, NY-ESO-1, O-아세틸

GD2, O-아세틸GD3, OX40, P53, PD1, PDE10A, PD-L1, PD-L2, PMSA, PRAME, PSCA, PSMA, PTCH1, RANK, Robo1, ROR1, ROR1R, ROR-2, TACI, TAG-72, TCRα, TCRp, TGF, TGFβ, TGFβ-II, TGFBR1, TGFBR2, Titin, TLR7, TLR9, TNFR1, TNFR2, TNFRSF4, TRBC1, TWEAK-R, VEGF, VEGF-R2, 및 WT-1.

[0786] 특정 구현예에서, 방법은 집합체로부터의 하나 이상의 키메라 항원 수용체를 발현하는 세포의 제1 투여 이어서 집합체로부터의 하나 이상의 키메라 항원 수용체를 발현하는 세포의 제2 투여를 포함하며, 여기서 제1 투여와 제2 투여 사이에 시간이 경과한다. 특정 구현예에서, 제1 투여에서 동일한 하나 이상의 CAR은 다시 투여된다. 다른 특정 구현예에서, 제2 투여에서 세포에 의해 발현되는 CAR 중 적어도 하나는 제1 투여에서의 CAR과 상이하다. 특정 구현예에서, 본 발명은 집합체로부터 선택된 CAR을 발현하는 세포의 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 또는 임의의 추가 차수의 투여를 포함하며, 여기서 각각의 후속 투여 차수에서 이전 치료 차수에 투여되지 않은 상이한 CAR이 투여된다.

[0787] 특정 구현예에서, 세포의 용량은 자가이다. 특정 구현예에서, 세포의 용량은 동종이계이다. 특정 구현예에서, 세포의 하나의 용량은 자가이고 또 다른 용량은 동종이계이다.

[0788] 특정 구현예에서, CAR 또는 CAR들의 2차 또는 후속 투여 전에, 이전 투여에서 하나 이상의 CAR의 생물학적 또는 치료적 활성이 피크 생물학적 또는 치료적 활성으로부터 감소되거나, 무시할 수 있게 되거나 검출되지 않게 되기에 충분한 시간이 경과되게 한다. 특정 구현예에서, CAR의 후속 투여는 CAR의 이전 투여 후 적어도 1 일 후에 발생한다.

[0789] CAR을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 바이러스 형질도입, 비바이러스 형질감염 또는 전기천공 전달 방법에 의해 대상체의 세포로 도입될 수 있다.

[0790] 특정 구현예에서, CAR을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 본원에 기재된 것들과 같은 벡터의 일부로서 투여될 수 있다. 본 발명의 특정 구현예에서, CAR을 암호화하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드는 이전에 기재된 바와 같은 사이토카인, 세포 태그, 및/또는 유전자 스위치를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 벡터는 CAR을 암호화하는 폴리뉴클레오티드 및 사이토카인, 세포 태그, 및/또는 유전자 스위치를 암호화하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0791] 특정 구현예에서, 벡터는 "규제 승인 벡터"이며, 규제 당국, 국가, 초국가적(예를 들어, 미국 식품의약국(FDA), 유럽 집행위원회 또는 EU 이사회), 지역, 주 또는 지역 규제 기관, 부서, 국(bureau), 위원회, 이사회 또는 다른 정부 단체에 의해 승인되었음을 의미하며, 여기서 이러한 승인은 규제 관할 구역에서 벡터의 제조, 유통, 사용 또는 판매에 필요하거나 충분하다. 특정 구현예에서, 이러한 "규제 승인 벡터"는 최소한 규제 관할 구역에서 인간 임상 안전성 시험(때때로 "1상 임상 시험"으로 언급됨)에 사용하기 위해 승인된 벡터를 의미한다. "임상 안전성" 또는 "1상" 시험은 테스트 물품과 연관된 부작용의 분석을 위해 적어도 안전성을 평가하고, 임의적으로 안전성 및 투여량을 평가하고, 임의적으로 다양한 투여량과 관련하여 부작용을 평가하는 시험을 의미한다. 특정 구현예에서, "규제 승인 벡터"는 최소한, "2상" 연구에서 사용하기 위해 승인된 벡터를 의미한다. "2상" 연구는 테스트 물품이 개발된 질환, 장애 또는 병태가 있는 더 큰 환자 그룹(전형적으로 최대 수백 명)의 평가를 위해 테스트 물품을 (더 작은 1상 대상체 그룹과 비교하여) 더 큰 인간 대상체 그룹에게 투여하여, 초기에 효과를 평가하고 안전성을 추가로 연구하는 것이다. 특정 구현예에서, 2상 연구는 위험을 최소화하면서, 이익을 최대화하기 위한 테스트 물품의 최적 용량 또는 용량들을 평가하는 것이다. 특정 구현예에서, "규제 승인 벡터"는 최소한, "3상" 연구에 사용하기 위해 승인된 벡터를 의미한다. 3상 연구(때때로 "중추 시험"으로 언급됨)는 전형적으로 테스트 항목을 사용하도록 의도된 환자 집단으로부터 약 300 내지 3,000 명의 참가자를 참여시킨다. 3상 연구에서 참가자는 전형적으로 테스트 물품 또는 위약(치료 효과가 없는 물질)을 받도록 할당된다. 3상 연구는 테스트 물품이 특이적 집단에 치료 이점을 제공하는지 여부를 입증하고 보다 상세한 안전성 데이터를 제공하고, 테스트 물품이 사용될 수 있는 질환 또는 병태와 관련하여 제품 라벨링에 대한 기초로서 제공되도록 의도된다. 특정 구현예에서, "규제 승인 벡터"는 규제 관할 구역에서 규제 당국에 의해 인간에서 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 상업적 제조, 사용 또는 판매에 대해 승인된 벡터를 의미한다(예를 들어, 미국에서 제조, 사용 또는 판매에 대한 미국 FDA의 승인). 특정 구현예에서, "규제 승인 벡터"는 규제 승인 렌티바이러스 벡터, 규제 승인 레트로바이러스 벡터, 또는 규제 승인 비바이러스 벡터이다. 일부 구현예에서, 규제 승인 벡터는 잠자는 숲속의 미녀 벡터인 비바이러스 벡터이다.

[0792] 특정 구현예에서, 규제 당국은 다음으로부터 선택된 국가에서 의약품, 생물제제, 또는 다른 의학 또는 의학적 치료의 승인을 관장한다: 아랍에미리트 연합국, 앤티카 바부다, 알바니아, 아르메니아, 앙골라, 오스트리아, 호주, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 벨기에, 부르키나 파소, 불가리아, 바레인, 베냉, 브루

나이, 브라질, 보츠와나, 벨라루스, 벨리즈, 캐나다, 중앙아프리카 공화국, 콩고, 스위스, 코트디부아르, 칠레, 카메룬, 중국(중화인민공화국(PCR)), 콜롬비아, 코스타리카, 쿠바, 키푸로스, 체코, 독일, 지부티, 덴마크, 도미니카, 도미니카 공화국, 알제리, 에콰도르, 에스토니아, 이집트, 스페인, 핀란드, 프랑스, 가봉, 영국, 그레나다, 조지아, 가나, 감비아, 기니, 적도 기니, 그리스, 과테말라, 기니비사우, 온두라스, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 아일렌드, 이스라엘, 인도, 이란(이슬람 공화국), 아이슬란드, 이탈리아, 요르단, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 캄보디아, 코모로, 세인트키츠 네비스, 조선민주주의인민공화국, 대한민국, 쿠웨이트, 카자흐스탄, 라오스, 세인트루시아, 리히텐슈타인, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 리비아, 모로코, 모나코, 몰도바 공화국, 몬테네그로, 마다가스카르, 북마케도니아, 말리, 몽골, 모리타니, 몰타, 말라위, 멕시코, 말레이시아, 모잠비크, 나미비아, 니제르, 나이지리아, 니카라과, 네덜란드, 노르웨이, 뉴질랜드, 오만, 파나마, 페루, 파푸아뉴기니, 필리핀, 폴란드, 포르투칼, 카타르, 루마니아, 세르비아, 러시아, 르완다, 사우디아라비아, 세이셸, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 산마리노, 세네갈, 상투메 프린시페, 엘살바도르, 시리아, 에스와티니, 차드, 토고, 태국, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 튀니지, 터키, 트리니다드 토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 세인트빈센트 그레나딘, 베트남, 사모아, 남아프리카, 잠비아, 짐바브웨, 아프가니스탄, 안도라, ARIPO, 방글라데시, 볼리비아, 케이맨 제도, 에티오피아, 피지, 지브롤터, 괌, 아이티, 이라크, 레바논, 마르티니크, 미크로네시아, 미크로네시아 연방, 나우루, OAPI, 팔레스타인 영토, 자치구(가자), 핏케언 제도, 생바르텔레미, 소말리아, 대만, 통가, 바누아투, 예멘, 올란드 제도, 앵귈라, 아루바, 버뮤다, 부룬디, 콩고(민주공화국), 유라시아 특허 기구, 프랑스령 기아나, 그린란드, 건지, 교황청(바티칸), 자메이카, 마카오, 모리셔스, 몬세라트, 네팔, 파키스탄, 팔레스타인 영토, 자치구(웨스트 뱅크), 푸에르토리코, 세인트헬레나, 남수단, 동티모르, 투발루, 베네수엘라, 아메리칸사모아, 아르헨티나, 바하마, 부탄, 카보베르데, 에리트레아, 유럽 연합, 프랑스령 폴리네시아, 과들루프, 가이아나, 홍콩, 키리바시, 몰디브, 마요트, 미얀마, 뉴칼레도니아, 팔라우, 파라과이, 레위니옹, 생피에르 미클롱, 수리남, 토켈라우, 우르과이, 및 서사하라.

[0793] 특정 구현예에서, 규제 당국은 다음과 같은 다국적 조직으로부터 선택된다: 세계보건기구(World Health Organization), 범미보건기구(Pan-American Health Organization), 세계무역기구(WTO), 국제의약품규제조화위원회(ICH), 및 세계지식재산권기구(WIPO); 및 국가 보건 당국, 예컨대, 아시아 태평양 지역에서, 호주 정부: 보건부(Department of Health and Ageing), 호주 정부: 의약품규제기관(TGA), 브루나이: 보건부(Ministry of Health), 중화인민공화국: 국가 식약품감독관리총국(State Food and Drug Administration), 중화인민공화국: 보건부(Ministry of Health), 중화인민공화국: 국가약품감독관리국(National Medical Products Administration), 중화인민공화국: 약품생물제품검정소(National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products), 중화인민공화국: 농업부(Ministry of Agriculture), 피지: 보건부(Ministry of Health), 홍콩: 위생서(Department of Health), 인도: 소비유통부(Ministry of Consumer Affairs, Food & Public Distribution), 인도: 중앙의약품표준관리기구(CDSCO), 인도: 소비자부(Ministry of Food and Consumer Affairs), 인도네시아: 보건부(Ministry of Health), 일본: 후생노동성(Ministry of Health, Labor and Welfare), 일본: 의약품의료기기종합기구(Pharmaceuticals and Medical Devices Evaluation Agency), 한국: 식품의약품안전처(Food and Drug Administration), 말레이시아: 보건부(Ministry of Health), 말레이시아: 국립의약품규제기관(National Pharmaceutical Regulatory Agency), 뉴질랜드: 보건부(Ministry of Health), 뉴질랜드: 의약품의료기기안전청(Medicines and Medical Devices Safety Authority), 뉴질랜드: 식품안전청(Food Safety Authority), 파푸아뉴기니: 보건부(Department of Health), 필리핀: 보건부(Department of Health), 필리핀: 식품관리청(National Food Authority), 싱가포르: 보건부(Ministry of Health), 싱가포르: 보건과학청(Health Sciences Authority), 스리랑카: 보건부(Ministry of Health), 대만: 보건부(Department of Health), 대만: 국립식품의약품연구소(National Laboratories of Foods and Drugs), 태국: 보건부(Ministry of Public Health), 태국: 식품의약품청(Food and Drug Administration), 태국: 농업협동조합부(Ministry of Agriculture and Co-operatives), 유럽에서, 유럽의약품기구(EMA), 유럽 위원회 에너지 총국: 동물용의약품(Medicinal Products for Veterinary Use), 안도라: 보건복지부(Ministry of Health and Welfare), 아르메니아: 보건부(Ministry of Health), 아르메니아: 의약품의료기술기관(Drug and Medical Technology Agency), 오스트리아: 보건부(Secretariat of Health), 벨기에: 보건식품안전환경부(Health, Food Chain Safety and Environment), 벨기에: 의약품감시청(Pharmaceutical Inspectorate), 벨기에: 연방식품안전청(Federal Agency for the Safety of the Food Chain), 불가리아: 보건부(Ministry of Health), 불가리아: 의약청(Drug Agency), 크로아티아: 보건사회복지부(Ministry of Health and Social Care), 체코: 보건부(Ministry of Health), 체코: 의약통제청(State Institute for Drug Control), 덴마크: 보건부(Ministry of Health), 덴

마크: 의약품청(Danish Medicines Agency), 덴마크: 수의식품청(Veterinary and Food Administration), 에스토니아: 의약품관리국(State Agency of Medicines), 핀란드: 사회보건부(Ministry of Social Affairs and Health, Finnish Medicines Agency), 프랑스: 보건부(Ministry of Health), 프랑스: 국립수의의약품청(National Agency for Veterinary Medicinal Products), 조지아: 노동건강사회부(Ministry of Labor, Health and Social Affairs), 독일: 보건부(Ministry of Health), 독일: 연방의약품의료기기관기기관(Federal Institute for Drugs and Medical Devices), 독일: 로베르트 코흐 연구소(Robert Koch Institute), 독일: 파울 에를리히 연구소(Paul Ehrlich Institute), 독일: 연방위해평가원(Federal Institute for Risk Assessment), 독일: 농림식품부(Ministry of Consumer Protection, Food and Agriculture), 그리스: 보건사회연대부(Ministry of Health and Social Solidarity), 그리스: 식품의약청(National Organization for Medicines), 헝가리: 보건사회가족부(Ministry of Health, Social and Family Affairs), 헝가리: 식약청(National Institute of Pharmacy), 아이슬란드: 보건사회보장부 아이슬란드 의약품청(Ministry for Health and Social Security, Icelandic Medicines Agency), 아이슬란드: 환경청(The Environment Agency), 아일랜드: 보건아동부 아일랜드 의약품위원회(Department of Health and Children, Irish Medicines Board), 이탈리아: 보건부(Ministry of Health), 이탈리아: 국립보건연구소(National Institute of Health), 라트비아: 주립의약품청(State Agency of Medicines), 리투아니아: 보건부(Ministry of Health), 리투아니아: State Medicines Control Agency, 룩셈부르크: 보건부(Ministry of Health), 말타: 보건노인사회복지부(Ministry of Health, Elderly and Community Care), 네덜란드: 보건복지체육부(Ministry of Health, Welfare and Sport), 네덜란드: 의약품평가이사회(Medicines Evaluation Board), 네덜란드: 의약품실사상호협력기구(Inspectorate for Health Protection and Veterinary Public Health), 노르웨이: 보건부(Ministry of Health and Care Services), 노르웨이: 보건국(Norwegian Board of Health Supervision), 노르웨이: 의약품청(Norwegian Medicines Agency), 노르웨이: 농림식품부(Ministry of Agriculture and Food), 폴란드: 보건사회보장부(Ministry of Health and Social Security), 폴란드: 약물연구소(Drug Institute), 포르투갈: 보건부(Ministry of Health), 포르투갈: 의약품규제협회(National Authority of Medicines and Health Products), 루마니아: 보건가족부(Ministry of Health and the Family), 러시아: 의약품 전문가 평가를 위한 과학 센터(Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products), 러시아: 주립약물우수관행연구소(State Institute of Drugs and Good Practices), 산마리노, 보건사회보장부 국민보험 양성평등부(Ministry of Health and Social Security, National Insurance and Gender Equality)(이탈리아어), 슬로바키아: 보건부(Ministry of Health), 슬로바키아: 주립의약품관리소(State Institute for Drug Control), 슬로바키아: 가축식품안전청(State Veterinary and Food Administration), 슬로베니아: 보건부(Ministry of Health), 슬로베니아: 공중보건연구소(Institute of Public Health), 스페인: 보건부(Ministry of Health and Consumption; Spanish Agency for Medicines and Health Products), 스웨덴: 의약청(Medical Products Agency), 스웨덴: 보건복지위원회(National Board of Health and Welfare), 스웨덴: 국립식품청(National Food Administration), 스위스: 연방공중보건청(Federal Office of Public Health), 스위스: 의료제품청(Agency for Therapeutic Products), 스위스: 수의사무국(Federal Veterinary Office), 터키: 보건부(Ministry of Health)(터키어), 우크라이나: 보건부(Ministry of Health), 영국: 보건부(Department of Health), 영국: 보건보호청(Health Protection Agency), 영국: 의약품규제청(MHRA), 영국: 국립생물표준통제연구원(National Institute for Biological Standards and Control), 영국: 수의약품부(Veterinary Medicines Directorate), 중동에서, 바레인: 보건부(Ministry of Health), 이스라엘: 보건부(Ministry of Health), 이스라엘: 산업통상노동부(Ministry of Industry, Trade and Labor), 요르단: 보건부(Ministry of Health), 레바논: 보건부(Ministry of Public Health), 팔레스타인 자치정부: 보건부(Ministry of Health), 사우디 아라비아: 보건부(Ministry of Health), 아랍에미리트 연합국: 보건부(Ministry of Health), 아랍에미리트 연합국: 연방약품부(Federal Department of Pharmacies), 예멘: 보건인구부(Ministry of Public Health & Population), 아프리카에서, 베냉: 보건부(Ministry of Health), 보츠와나: 보건부(Ministry of Health), 이집트: 농업개발부(Ministry of Agriculture and Land Reclamation), 가나: 보건부(Ministry of Health), 가나: 식품농업부(Ministry of Food and Agriculture), 케냐: 보건부(Ministry of Health), 몰디브: 보건부(Ministry of Health), 모리셔스: 보건부(Ministry of Health & Quality of Life), 모리셔스: 농업산업식품안전부(Ministry of Agro Industry and Food Security), 모로코: 보건부(Ministry of Public Health), 나미비아: 보건사회복지부(Ministry of Health and Social Services), 세네갈: 보건부(Ministry of Health and Prevention), 남아프리카 공화국: 보건부(Department of Health), 에스와티니: 보건사회복지부(Ministry of Health and Social Welfare), 탄자니아: 보건부(Ministry of Health), 튀니지: 보건국(Ministry of Public Health), 튀니지: 의약품국(Office of Pharmacy and Medicines,) 우간다: 보건부(Ministry of Health), 짐바브웨: 보건아동복지부(Ministry of Health and Child Welfare), 및 아메리카에서,

아르헨티나: 보건부(Ministry of Health), 아르헨티나: 국립의약식품의료기술청(National Administration of Drugs, Foods and Medical Technology), 벨리즈: 보건부(Ministry of Health), 볼리비아: 보건사회복지부(Ministry of Health and Social Welfare), 브라질: 보건부(Ministry of Health), 브라질: 국립보건감시원(National Health Surveillance Agency), 브라질: 오즈와우두 크루스 재단(Fundacao Oswaldo Cruz), 캐나다: 보건성(Health Canad), 캐나다: 시판후 조사국(Health Products and Food Branch), 칠레: 보건부(Health Ministry), 칠레: 공중보건원(Institute of Public Health), 콜롬비아: 보건부(Ministry of Health), 콜롬비아: INVIMA 식품의약안전청(Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos), 코스타리카: 보건부(Ministry of Health), 도미니카 공화국: 농업부(Ministry of Agriculture), 에콰도르: 보건부(Ministry of Public Health), 엘살바도르: 공중보건사회지원부(Ministry of Public Health and Social Assistance), 엘살바도르: 농업부(Ministry of Agriculture), 과테말라: 보건부(Ministry of Health), 가이아나: 보건부(Ministry of Health), 가이아나: 국립표준국(National Bureau of Standards), 자메이카: 보건부(Ministry of Health), 멕시코: 보건부(Ministry of Health), 멕시코: 연방위생보호위원회(Federal Commission for the Protection Against Sanitary Risks), 네덜란드령 안틸레스: 공중보건환경보호국(Department of Public Health and Environmental Protection), 니카라과: 보건부(Ministry of Health), 파나바: 보건부(Ministry of Health), 페루: 보건부(Ministry of Health), 페루: 의약품총국(General Directorate of Medicines, Supplies and Drugs), 세인트루시아: 농림수산부(Ministry of Agriculture, Lands Forestry and Fisheries), 트리니다드 토바고: 보건부(Ministry of Health), 트리니다드 토바고: 표준국(Bureau of Standards, 미국(USA/U.S.): 식품의약국(FDA), 우루과이: 보건부(Ministry of Public Health), 및 베네수엘라: 보건사회개발부(Ministry of Health and Social Development). 다른 예시적인 규제 당국은 https://iaocr.com/clinical-research-regulations/regulatory-authority-links/ 및 https://www.pda.org/scientific-and-regulatory-resources/global-regulatory-authority-websites에서 찾을 수 있다.

[0794] 특정 구현예에서, 하나 이상의 CAR을 발현하는 세포는 지속적인 생체외 확장을 위해 단리되고/되거나 향후 사용을 위해 동결보존된다.

[0795] 본 발명은 또한 상기 기재된 바와 같은 키메라 항원 수용체를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0796] 본 발명은 또한 상기 기재된 바와 같은 CAR을 암호화하는 제1 벡터 및 상기 기재된 바와 같은 CAR을 암호화하는 제2 벡터를 포함하는 키트에 관한 것이다.

[0797] **실시예**

[0798] 이들 실시예는 예시적 목적만을 위해 제공되며 본원에 제공된 청구범위의 범위를 제한하지 않는다. 하기 표는 실시예에만 적용되는 약어 및 특수 용어를 포함한다. 이러한 약어 및 특수 용어는 달리 제한하지 않으며, 청구범위에 계속 적용될 상기 제시된 더 넓은 정의를 대체하지도 좁히지도 않는다.

[0799] 표 9: 실시예에서 사용하기 위한 약어 및 특수 용어

특수 용어의 약어	설명
인공 miRNA	특이적 유전자를 표적하도록 설계된 비-자연 발생 miRNA
CAR-T	키메라 항원 수용체 T 세포
가이드 miRNA	의도된 표적 유전자에 상보적인 전구-miRNA로부터 처리된 성숙 miRNA
LFC	Log2 배수 변화
성숙 miRNA	완전히 처리된 21-23nt miRNA
mbIL15	IL-15 및 IL-15Rα를 포함하는 융합 단백질로서, 서열번호: 525의 아미노산 서열을 포함하는 단백질
miRNA	microRNA로서, 표적 mRNA 전사체에 상보적이고 RNA 분해 또는 번역 억제를 통해 표적 전사체의 발현을 감소시키는 일반적으로 21-23nt 길이의 작은 RNA 종
패신저 miRNA	RNA 줄기-루프에서 가이드 miRNA의 반대쪽으로부터 처리될 수 있는 성숙 miRNA
PD1 사일런서 모듈	ROR1+PD1 사일런서 세포 내에서 PD1의 발현을 감소시키도록 설계된 VVN-5351 이식유전자 카세트 내에서 암호화되는 유전적 모듈. 모듈은 내부 세포 기계에 의해 PD1 mRNA에 상동성을 갖는 2 개의 고유한 microRNA로 처리되는 비-코딩 RNA를 함유하는 스플라이스 단위로 이루어진다.
전구-miRNA	전구체 miRNA로서, 1차 mRNA 전사체로부터 RNA 줄기-루프 구조를 제거하기 위한 첫번째 처리 단계를 거친 중간 miRNA 종이다. 전구-miRNA는

[0800]

	성숙 miRNA가 절단되어 RNA-유도 침묵 복합체(RISC)fh 부하되는 두번째 처리 단계를 거친다.
ROR1+PD1 사일런서 세포	항-PD-1 miRNA가 있는 mbIL15 및 HER1t를 발현하는 ROR1 CAR-T 세포
프리-miRNA/프리-miRNA 스캐폴드	내인성 세포 기계에 의해 전구체 이어서 성숙 miRNA로 처리되는 RNA 줄기-루프 구조를 암호화하는 1차 전사체. 인공 프리-miRNA 서열 및 구조는 여기서 스캐폴드로도 언급되는 내인성 인간 프리-miRNA에 기반하며, 천연 가이드 및 패신저 가닥은 PD1을 표적하도록 가이드 miRNA로 대체되 예측된 접힌 RNA 구조를 유지하도록 패신저 miRNA로 대체된다.
UTR	비번역 영역
VVN-5351	ROR1 UltraCAR-T 이식유전자 카세트 + 합성 스플라이스 단위 내에서 암호화된 5'UTR의 이중 PD1-표적화 miRNA를 암호화하는 DNA 트랜스포존 플라스미드.
VVN-5355	ROR1 UltraCAR-T 이식유전자 카세트를 암호화하는 DNA 트랜스포존 플라스미드.

[0801]

[0802] **실시예 1. PD1 모듈 설계**

[0803] miRNA-발현 ROR1 UltraCAR-T 세포의 PD1-침묵 모듈은 다른 내인성 전사체의 표적외 침묵을 피하면서 UltraCAR-T 세포 내에서 PD-1 mRNA의 발현을 특이적으로 감소시키도록 설계된 2 개의 인공 miRNA를 암호화한다. miRNA-발현 ROR1 UltraCAR-T 세포의 2 개의 인공 miRNA는 UltraCAR-T 이식유전자 카세트의 5' UTR 스플라이스 단위 내에 배치된 이중 1차 miRNA(프리-miRNA) 서열 내에서 암호화된다(도 1b). 이중 프리-miRNA는 PD1 표적 전사체 내에서 특이적 서열에 상동인 2 개의 고유한 21-24 개 뉴클레오티드 성숙 가이드 miRNA를 생성하기 위해 세포 복합체에 의해 인식되고 처리되는 줄기-루프 구조를 형성한다. 가이드 miRNA와 PD1 표적 서열의 상호작용은 RNA 분해 유도 또는 번역 억제에 의해 PD1의 침묵을 촉발할 것으로 예상된다(Guo 등, 2010).

[0804] miRNA-발현 ROR1 UltraCAR-T 세포 내에서 암호화된 가이드 miRNA를 3가지 검증된 규칙-기반 siRNA 예측 알고리즘에 기반한 21 개의 순위 매개변수의 조합을 사용하여 내부적으로 설계된 계산적 작업흐름의 구현에 의해 PD1 표적 전사체 NM_005018.3에 매우 특이적이도록 설계하였다(Amarzguioui and Prydz, 2004; Reynolds 등, 2004; Ui-Tei 등, 2004). 성숙 miRNA가 PD1 표적 유전자에 매우 특이적임을 보장하기 위해 인간 참조 엑솜(RefSeq) 및 활성화된 T-세포 전사체(Zhao 등, 2014)에 대해 다단계 특이성 프로파일링을 수행하였다. 비-PD1 표적화 패신저 가닥 miRNA에 의한 표적외 침묵 위험을 추가로 감소시키기 위해, 높은 비율의 가이드:패신저 miRNA를 생성하는 프리-miRNA 스캐폴드를 선택하였다(Miniarikova 등, 2016). PD1-표적화 가이드 miRNA PD1_1843을 인간 miRNA hsa-miR-204(수탁 번호 MI0000284)에 기반한 프리-miRNA 스캐폴드로 혼입한 반면 PD1_2061 가이드 miRNA를 hsa-miR-206(수탁 번호 MI0000490) 스캐폴드로 혼입하였다. 특이적 miRNA 구조가 유지되고 열역학적 안정성이 실질적으로 변경되지 않았음을 보장하기 위해 각 프리-miRNA의 패신저 가닥 측에 돌연변이를 생성하였다. CLC Main Workbench 소프트웨어를 사용하여 RNA 구조를 예측하였다. PD1 침묵 모듈은 CAR-T 이식유전자 발현 카세트의 5' UTR의 합성 스플라이스 단위 내에서 miR206 PD1_2061 프리-miRNA의 바로 상류에 배치된 miR204 PD1_1843 프리-miRNA를 함유한다. 스플라이스 단위는 IDT로부터 gBlock으로 주문하였고 잠자는 숲속의 미녀 CAR 벡터로 클로닝할 수 있고 임의의 다른 잠자는 숲속의 미녀 CAR 벡터의 5'UTR로 클로닝하기 위해 ClaI/NheI를 사용하여 절단할 수 있다.

[0805] **실시예 2. miRNA에 의한 PD1 전사체 발현의 감소**

[0806] 1차 인간 T 세포를 표 10에 나열된 작제물로 형질감염시키고 큰 배치에서 성장시킨 다음 분취량으로 동결시킨 동족 항원을 발현하는 AaPC 세포를 사용하여 시험관내에서 확장하였다. 그런 다음 생성된 CAR-T 세포를 RNA 단리를 위한 세포를 수확하기 전에 48 시간 동안 1:1의 비드:T 세포 비율 및 1 x 10^6 개의 T 세포/mL로 항-CD3/항-CD28을 사용하여 추가로 활성화시켰다. 제조업체의 권장된 프로토콜(Qiagen)에 따라 RNA 단리를 수행한 다음 ezDNase(Invitrogen)가 포함된 SuperScript VILO Master Mix 및 qPCR용 TaqMan FAST Advanced 마스터 믹스를 사용한 RT-qPCR 분석에 적용하여 특이적 프라이머/프로브(인간 PD1: Hs00169472_m1; 인간 TIGIT: Hs00545087_m1; 및 인간 ACTb: Hs99999903_m1)를 사용하여 PD-1 발현 수준을 평가하였다. 모든 샘플을 또한 베타-액틴 발현 수준으로 정규화하였다. 상대 발현 값은 작제물 #1(MUC16 CAR-T 세포 단독)에 대해 정규화함으로써 ΔΔCT 방법에 기반한다. 결과는 도 2에 제시되어 있다. 3 명의 공여자로부터의 평균 ± SD가 제시된다.

[0807] **표 10: miRNA의 도 2 서열에서 활용된 작제물 1-8의 설명은 표 4에 기재된 바와 같다)**

작제물 #	miRNA	효과기 유전자
1	N/A	MUC16 CAR-mbIL15-HER1t
2	스크램블 1 (서열번호: 586)	MUC16 CAR-mbIL15-HER1t
3	스크램블 2 (서열번호: 582)	MUC16 CAR-mbIL15-HER1t
4	miR204 PD1 + miR206 PD1	MUC16 CAR-mbIL15-HER1t
5	miR17 TIGIT	MUC16 CAR-mbIL15-HER1t
6	miR150 TIGIT + miR206 PD1	MUC16 CAR-mbIL15-HER1t
7	miR204 PD1 + miR206 PD1 + miR17 TIGIT	MUC16 CAR-mbIL15-HER1t
8	N/A	MUC16 CAR+HER1t

[0808]

[0809] 데이터는 의도된 서열을 표적화하는 PD-1 체크포인트 억제제 miRNA의 특이성을 입증한다. mbIL-15를 발현하는 않은 CAR 작제물(작제물 #8)과 함께 스크램블 miRNA를 발현한 CAR 작제물(작제물 2 및 3)은 PD-1 발현의 임의의 감소를 나타내지 않았던 반면, PD-1 miRNA(작제물 4) 또는 PD-1 및 TIGIT miRNA의 조합(작제물 6 및 7)을 함유하는 CAR 작제물은 PD-1 발현의 감소를 나타내었다. 반면에, TIGIT miRNA 서열만을 함유하는 CAR 작제물(작제물 5)은 PD-1 mRNA 발현 수준의 임의의 감소를 나타내지 않았으며, 추가로 표적화의 특이성을 입증한다.

[0810] **실시예 3. 표적화된 mRNA의 하향조절**

[0811] 1차 인간 T 세포를 CD33-특이적 CAR을 암호화하는 벡터 또는 MUC16-특이적 CAR을 암호화하는 벡터로 형질감염시켰다. 벡터는 PD-1, PD-1 및/또는 TIGIT를 표적하는 miRNA 서열을 함유하는 합성 인트론 또는 비-표적화 스크램블 대조군 miRNA를 포함한다. T 세포 배양물을 CD33 또는 MUC16 + 다른 공자극 분자("클론 1"에 기반함)를 1:1(AaPC:T 세포)의 비율로 발현하도록 변형된 K562 세포인 동족 종양 항원을 갖는 항원 제시 세포를 사용하여 시험관내 확장하였다. 그런 다음 생성된 CAR+ 세포를 48 시간 동안 사이토카인의 부재 하에 항-CD3/항-CD28 비드(1:1 비드:T 세포 비율)로 자극하였다. RNA를 제조업체의 프로토콜에 따라 Qiagen 키트(AllPrep Universal DNA/RNA/miRNA 키트 #80224)를 사용하여 단리하고 Nanostring의 Human PanCancer Immune 유전자 세트 패널 키트에 활용하였다. 간단히 말해서, RNA를 포획 및 리포터 프로브 세트와 혼성화한 다음 처리된 샘플을 nCounter Prep Station을 사용하여 슬라이드에 혼성화하고 전사체 카운트를 제조업체의 프로토콜에 따라 nCounter Digital Analyzer에 의해 생성하였다. 데이터 검증, QC 및 정규화는 nSolver 소프트웨어(Nanostring Technologies)에 의해 수행하였다.

[0812] 샘플이 동일한 경우 그래프에서 전사체 카운트 데이터의 분포는 기울기가 1인 선(왼쪽 아래에서 오른쪽 위 모서리까지)이 된다. 이 선에서 떨어지는 데이터 포인트는 2 개 샘플 사이의 전사체 카운트의 변동을 나타낸다. 주요 선 아래에서 발견된 카운트는 감소된 발현을 나타내는 반면 주요 선 위의 카운트는 비교되는 샘플에 대한 증가된 발현을 나타낸다. CAR-T 세포에서 발현되는 PD-1 또는 TIGIT인 miRNA에 의해 표적화된 전사체는 구체적으로 miRNA가 없는 CAR-T 세포와 비교하여 각각의 표적화된 유전자의 전사체의 더 낮은 발현을 나타내었다. 도 3a-b 참조. 게다가, 표적화의 특이성을 추가로 입증하기 위해, 스크램블 대조군 miRNA가 있는 CAR-T 세포는 PD-1 또는 TIGIT의 전사체 수준의 변동이 없었는 데, 이 그래프에서 데이터 분포가 전사체 수준에서 변동이 거의 없음을 나타내는 대각선에 가깝게 유지되었기 때문이다. 도 3c 참조. PD-1, PD-1 및/또는 TIGIT를 표적하는 miRNA 서열을 함유하는 합성 인트론을 포함하는 MUC16 CAR 벡터로 형질감염된 T 세포에서 유사한 결과를 관찰하였다(도 4a-c 참조).

[0813] **실시예 4. miRNA MUC16 CAR-T 세포의 종양 세포 세포독성 효과의 향상**

[0814] 1차 인간 T 세포를 MUC16-특이적 CAR을 암호화하는 벡터 및 PD-1 전사체 내에서 2 개의 서열을 표적하는 miRNA 서열, 또는 MUC16-특이적 CAR을 암호화하지만 miRNA를 암호화하지 않는 벡터로 형질감염시켰다. 이 검정에서 사용되는 CAR-T 세포를 시험관내 확장하고, CAR 발현에 대해 정규화한 다음 MUC16을 발현하는 GFP+ K562 세포("종양 세포")를 96 웰 플레이트에 3:1 E:T 비율로 삼중으로 시딩하였다. 플레이트를 IncuCyteS3 기기로 로딩하고 웰 당 4 개의 이미지를 7 일 동안 2 시간마다 촬영하였다. IncuCyte Software를 사용하여 데이터를 분석하고 GFP+ 세포 카운트/이미지를 0 시간 시점으로 정규화하였다.

[0815] 결과물 검정은 배양물에서 7 일 과정에 걸쳐 CAR-T 세포의 존재 또는 부재 하에 표적 세포 성장 속도를 결정한다. CAR-T 세포를 함유하는 배양물에서 더 낮은 표적 세포 카운트는 CAR-T 세포용해 활성을 나타낸다. 도 5a는 종양 표적 세포 단독(채워진 검은색 원)과 MUC16-특이적 CAR만을 발현하는 세포(열린 사각형) 사이의 차이를 도시하며, 이는 MUC16 CAR-T 세포의 사멸 능력을 입증한다. PD-1을 표적하는 miRNA를 추가로 발현하는 세포(채워진 회색 원)는 MUC16 특이적 CAR만을 발현하는 세포(개방 사각형)와 비교하여, 시간 경과 평가에 걸쳐 지속된 낮는 GFP+ 카운트에 기반하여, 개선된 세포용해 활성을 추가로 입증한다. 이 데이터는 PD-1 표적화 miRNA를 함유하는 CAR-T 세포의 향상된 세포용해 활성을 입증한다.

[0816] MUC16, PD-L1, 및 CD155를 발현하는 GFP+ K562 세포를 활용하여 유사한 실험을 수행하였다. 도 5b에 나타낸 바와 같이, 종양 표적 세포 단독(채워진 사각형)과 CAR만을 발현하는 세포(개방 원) 사이의 차이는 MUC16 CAR-T 세포의 사멸 능력을 입증한다. PD-1 및 TIGIT를 모두 표적하는 miRNA를 혼입한 CAR-T 세포(채원진 원)는 MUC16 CAR-T 세포 단독(채원진 원)과 비교하여, 시간 경과 평가에 걸쳐 지속된 낮은 GFP+ 카운트에 기반하여, 개선된 세포용해 활성을 추가로 입증한다. 이 데이터는 단일 작제물에서 3 개의 표적화 miRNA(PD-1에 대해 2 개 및 TIGIT에 대해 1 개)를 함유하는 CAR-T 세포의 향상된 세포용해 활성을 입증한다.

[0817] **실시예 5. 사이토카인 발현 개선**

[0818] 1차 인간 T 세포를 MUC16-특이적 CAR을 암호화하지만 miRNA 표적화 서열은 암호화하지 않는 벡터, 및 MUC16-특이적 CAR 및 PD-1 및 TIGIT의 miRNA 표적화 서열의 단일 또는 조합을 암호화하는 벡터로 형질감염시켰다(표 11 참조). 시험관내 확장된 CAR-T 세포를 시험관내 확장하고, CAR 발현에 대해 정규화한 다음 절두된 MUC16을 발현하는 K562 종양 표적 세포 9MUC16t)를 1:1의 효과기 대 표적 비율로 96 웰 플레이트에 삼중으로 시딩하거나 CAR-T 세포를 배지 단독에 배양하였다. 3 일 동안 공배양 후 배양 상청액을 수집하였다. 배양 상청액을 수집하고 인터페론-감마(IFNɣ) 및 과립구/대식세포-콜로니 자극 인자(GM-CSF)를 제조업체의 프로토콜에 따라 멀티플렉스 사이토카인 분석(Luminex)에 의해 평가하였다. 도 6에는 중복 웰의 평균 ± SD가 제시되어 있다.

[0819] CAR-T 세포의 경우 배지 단독에서 배양된 작제물은 기본 수준의 IFNɣ 및 GM-CSF가 검출되었다. 표적 세포 또는 배지 단독을 사용한 경우 사이토카인이 관찰되지 않았다. MUC16 CAR-T 세포 단독(벡터 1)과 종양 세포의 공배양 후 상청액은 IFNɣ 및 GM-CSF의 발현 수준에 대한 기준선 값을 제공하였다. 체크포인트 억제제 miRNA를 CAR 작제물로 포함시키면, 특히 PD-1 경로를 통한 억제를 통해 개선된 사이토카인 발현이 관찰될 수 있다. 이중 PD-1(작제물 #3) 또는 단일 PD-1 및 TIGIT miRNA의 조합(작제물 #6) 또는 이중 PD-1 및 TIGIT miRNA(작제물 #10 및 11)가 함유된 작제물에서 더 높은 수준의 사이토카인 발현이 제공되었다.

[0820] **표 11: 도 6a-d의 작제물 #1-11의 설명(miRNA의 서열은 표 4에 기재된 바와 같다)**

작제물	miRNA	효과기 유전자
1	N/A	MUC16 CAR-mbIL15-HER1t
2	스크램블 대조군 1	MUC16 CAR-mbIL15-HER1t
3	miR204 PD1+ miR206 PD1	MUC16 CAR-mbIL15-HER1t
4	miR17 TIGIT	MUC16 CAR-mbIL15-HER1t
5	miR17 TIGIT+ miR206 PD1	MUC16 CAR-mbIL15-HER1t
6	miR150 TIGIT+ miR206 PD1	MUC16 CAR-mbIL15-HER1t
7	miR17 TIGIT+ miR204 PD1+ miR206 PD1	MUC16 CAR-mbIL15-HER1t
8	miR17 TIGIT+ miR204 PD1+ miR206 PD1확장된 v1	MUC16 CAR-mbIL15-HER1t
9	miR17 TIGIT+ miR204 PD1+ miR206 PD1확장된 v2	MUC16 CAR-mbIL15-HER1t
10	miR204 PD1+ miR206 PD1+ miR17 TIGIT	MUC16 CAR-mbIL15-HER1t
11	miR204 PD1+ miR206 PD1+ miR17 TIGIT확장된 v1	MUC16 CAR-mbIL15-HER1t

[0821]

[0822] **실시예 6. 처리된 마우스에서 종양 부담**

[0823] 비-비만 당뇨병/중증 복합 면역결핍(NOD/SCID) 감마 마우스(NSG) 마우스에 0 일째에 MUCt를 발현하는 fLUC-GFP+ SK-OV-3 종양 세포를 복강내로 이식하였다. 종양 부담은 IVIS Spectrum 기기(Perkin Elmer)를 사용한 발광에 의해 생체내 이미징 시스템(IVIS)을 사용하여 연구 전반에 걸쳐 이들 마우스에서 모니터링하였다. IVIS 데이터는 총 플럭스 값(광자/초)을 수득하기 위해 정의된 관심 영역에 기반하여 Living Image Software(버전 4.1)를 사용하여 분석하였다. CAR-T 세포의 투여 전에, 마우스를 종양 부담 및 체중에 기반하여 상이한 그룹으로 무작위 배정한 다음 6 일째에 테스트 물품을 투여하였다 테스트된 모든 CAR은 mbIL15 및 HER1t와 함께 MUC16-특이적 CAR을 발현하였고 MUC16 CAR로 언급된다. 모든 테스트 물품을 $0.5x10^6$ 개의 CAR-T 세포/마우스로 정규화하고 복강내로 투여하였다. IVIS 이미징을 주 당 2 회 수행하여 마우스에서 전반적인 종양 부담을 모니터링하였다. 제시된 데이터는 그룹 당 n=4-8 마리 마우스의 평균±SEM이다.

[0824] 도 7에 제시된 바와 같이, 식염수만 주어진 마우스(회색으로 채워진 원)는 연구 과정 전반에 걸쳐 관찰된 증가하는 총 플럭스 수준에 의해 입증된 바와 같이 지속적인 종양 성장을 가졌다. 결국, 이들 마우스는 종양 부담에 굴복하였고 안락사시켰다. MUC16 CAR만 주어진 마우스(검은색으로 채워진 사각형)는 종양 부담을 제어할 수 있었다. 작제물 내에서 PD-1 및 TIGIT에 대한 체크포인트 억제제 miRNA를 발현하는 CAR-T 세포(열린 사각형 및 원)는 배경 수준에 대한 종양 플럭스 값의 감소에 기반하여, 항-종양 활성을 유지하는 것으로 밝혀졌다. 게다가, PD-1 및 TIGIT에 대한 체크포인트 억제제 miRNA를 발현하는 CAR-T 세포는 MUC16 CAR 단독 작제물과 비

교하여 더 빠른 시간 프레임 및 종양 부담 감소율을 나타내었다.

[0825] **실시예 7. 생체내 표현형 실험**

[0826] SKOV-3/MUC16 종양 보유 마우스에 연구 6 일째에 CAR 단독 또는 CAR과 PD-1/PD-1 miRNA의 CAR-T 세포(MUC16-특이적 CAR, mbIL15 및 HER1t 발현)를 투여하였다. 투여된 CAR-T 세포의 유세포 분석에 의한 표현형 평가를 위해 연구 31 일째에 마우스로부터 전혈을 취하였다. 간단히 말해서, 형광으로 접합된 항체의 칵테일을 사용하여 전혈 샘플을 염색한 다음 1-단계 Fix/Lyse 완충액을 사용하여 적혈구 용해와 함께 동시에 고정시켰다. 고정된 샘플을 유세포 분석기(BD LSRFortessaX-20) 기기에서 판독하였다. CAR-T 세포를 hCD45/CD3+/HER1t+ 발현의 게이팅에 기반하여 식별하였다. 도 8a에서, CAR 단독 샘플(점선)은 높은 PD-1 발현을 나타낸 반면, PD-1/PD-1 miRNA를 함유하는 CAR(실선)은 검출된 PD-1 발현 수준의 유의한 감소를 나타낸다. CAR+ miRNA(PD-1/PD-1) 그룹에서 검출된 PD-1의 감소된 발현을 추가로 정량화하기 위해, 중간 형광 강도(MFI)를 검사하였다(도 8b). CAR-T 세포만 주어진 마우스(줄무의 막대)에서 PD1 발현의 평균 MFI는 ~709였던 반면 PD-1/PD-1 miRNA를 함유하는 CAR-T 세포(속이 꽉 찬 막대)의 평균 MFI는 ~236까지 감소하였다. 5-8 마리 마우스의 평균 ± SEM이 제시된다.

[0827] **실시예 8. 특이적 PD-1 및 TIGIT 하향조절**

[0828] SKOV-3 종양 보유 마우스에 연구 6 일째에 CAR 단독 또는 CAR과 상이한 체크포인트 miRNA 억제제(PD-1 및 TIGIT)의 CAR-T 세포(MUC16-특이적 CAR("MUC16 CAR"), mbIL15 및 HER1t 발현)를 투여하였다. 표 12 참조.

[0829] **표 12: 도 9a-b의 그룹 #1-9의 설명**

그룹	CAR-T 세포
1	식염수 대조군
2	MUC16 CAR/mbIL15/HER1t
3	MUC16 CAR/mbIL15/HER1t + 항-PD1
4	MUC16 CAR/mbIL15/HER1t +스크램블 miRNA 2
5	MUC16 CAR/mbIL15/HER1t + miR206 PD1
6	MUC16 CAR/mbIL15/HER1t + miR17 TIGIT
7	MUC16 CAR/mbIL15/HER1t + miR204 PD1/miR206 PD1
8	MUC16 CAR/mbIL15/HER1t + miR150 TIGIT/miR206 PD-1
9	MUC16 CAR/mbIL15/HER1t + miR204 PD1/miR206 PD1/miR150 TIGIT

[0830]

[0831] 투여된 CAR-T 세포의 유세포 분석에 의한 표현형 평가를 위해 마우스의 전혈을 연구 45 일째(D45)에 취하였다. 간단히 말해서, 인간 PD-1 및 인간 TIGIT에 대한 특이적 항체가 포함된 형광으로 접합된 항체의 칵테일을 사용하여 전혈 샘플을 염색한 다음 1 단계 Fix/Lyse 완충액을 사용하여 고정시켰다. 고정된 샘플을 유세포 분석기(BD LSRFortessaX-20) 기기에서 판독하였다. CAR-T 세포를 hCD45/CD3+/HER1t+ 발현의 게이팅에 기반하여 마우스에서 식별하였다. 체크포인트 억제제에 대한 CAR 벡터에서 사용된 miRNA의 특이성을 추가로 평가하기 위해, PD-1 및 TIGIT의 발현에 대한 중간 형광 강도(MFI)를 분석하였다(도9a 및 b). 동일한 벡터 세트에 대한 발현 수준의 정량적 평가를 위해 PD-1에 대한 MFI는 왼쪽에 제시되어 있고 TIGIT에 대한 MFI는 오른쪽에 제시되어 있다. 도 9a에 제시된 바와 같이, PD-1에 대한 감소된 발현은 CAR 벡터 단독과 비교할 때, PD-1 miRNA를 갖는 작제물(단일, 이중 또는 또 다른 miRNA 체크포인트 억제제와 조합)인, 아래쪽 화살표(PD-1에 대해 실선)로 표시된 그룹에 대한 CAR-T 세포에서 볼 수 있었다. 오른쪽(하향 실선 화살표)은 CAR-T 세포에서 보이는 TIGIT 발현의 감소된 발현을 갖는 세포 집단을 강조한다. TIGIT의 하향조절된 발현은 TIGIT에 대한 miRNA를 함유하는 샘플(단일 또는 다른 체크포인트 miRNA 억제제와 조합)에 상응하였다. 5-8 마리 마우스의 평균 ± SEM이 제시된다.

[0832] **실시예 9. ROR1-표적화 CAR-T 세포에서 PD-1 표적화 miRNA의 발현.**

[0833] 간단히 말해서, miRNA-발현 ROR1 UltraCAR-T 세포 또는 대조군 ROR1 UltraCAR-T 세포를 5 명의 공여자로부터의 T 세포에서 생성하였다. 5 명의 건강한 공여자로부터의 PanT 세포를 표시된 트랜스포존 벡터(VVN-5355 또는 VVN-5351) + SB11 트랜스포사제 벡터로 형질감염시키고, ROR1 항원 제시 세포로 4 주 동안(비드 첨가 전 ~35일) 매주 자극하여 확장하였다. 7-8 일의 휴지기 후, UltraCAR-T 세포를 마지막 AaPC 자극 후 7-8 일인 RNA 수확 전 48 시간 동안 CD3/CD28 dynabeads(1:1 비드: T 세포 비율, 1 x 10^6 개 세포/mL의 T 세포)로 활성화시켰다. PD1-표적화 가이드 miRNA의 발현 및 PD1 mRNA 발현에 대한 영향을 RT-qPCR에 의해 검증하였다. 프리-miRNA로부터 발

생할 수 있는 예측 및 대체 miRNA 서열을 식별하는 확립된 방법인 Small RNAseq(Borel 등, 2018; Miniarikova 등, 2016)를 수행하여 PD1 사일런서 모듈로부터 생성될 수 있는 패신저 miRNA와 같은 추가의 작은 RNA 종에 대한 PD1-표적화 가이드 miRNA의 발현 수준을 비교하였다. Small RNAseq를 또한 사용하여 전반적 내인성 miRNA 발현에 대한 잠재적 변화를 평가하였다(Mueller 등, 2012). RNAseq 분석을 수행하여 전반적 전사체 발현을 평가하고 PD1 사일런서에 기인한 분자 경로 신호전달 또는 표적외 유전자 침묵의 변화를 식별하였다. miRanda 알고리즘을 사용하여 인 실리코(*In silico*) miRNA 표적 예측을 수행하여 PD1 사일런서 모듈로부터 생성된 miRNA의 가장 가능성있는 표적을 식별하였다. 예측된 표적 유전자의 발현을 RNAseq에 의해 평가하였다. 각 방법의 세부사항은 하기 섹션에 포함되어 있다.

[0834] PD1 사일런서에 의해 암호화된 miRNA의 발현 및 PD1 전사체 수준에 대한 영향을 특성화하기 위해, RT-qPCR 및 small RNAseq를 수행하였다. 특이적 유전자 또는 세포 경로의 변화를 특성화하기 위해, RNAseq를 수행하였다.

[0835] 핵산을 제조업체 프로토콜에 따라 Qiagen의 AllPrep DNA/RNA/miRNA Universal 키트(Cat#80224)를 사용하여 세포 펠릿으로부터 정제하였다. 총 RNA를 50uL 뉴클레아제-무함유 물에 용출시키고 NanodropTM 2000 분광 광도계에서 농도를 측정하였다.

[0836] PD1 가이드 및 패신저 miRNA의 발현을 정량화하기 위해, 총 RNA를 Qiagen의 miRCURY LNA RT Kit(#339340)를 사용하여 cDNA 합성을 위한 입력으로 사용하였다. 제조업체의 프로토콜에 따라, cDNA를 뉴클레아제-무함유 물과 1:60으로 희석하고 희석된 cDNA 3μL를 2 개의 PD1 가이드 miRNA에 특이적인 주문형 miRCURY LNA 프라이머와 함께 miRCURY LNA SYBR Green PCR Kit(Qiagen # 339345)를 사용하여 qPCR을 위한 입력으로 사용하였다. hsa-let-7a-5p인 내인성 miRNA를 참조 작은 RNA로서 정량화하여 입력 정규화를 허용하였다(주문형 #YP00205727을 포함한 Qiagen 제품 #339306). 샘플을 QuantStudio 6 Flex 기기에서 384 웰 형식으로 실행하였다. 상대 정량화(dCT) 계산을 Microsoft Excel에서 수행하고 데이터를 GraphPad Prism 9에서 그래프로 작성하였다. dCT에 대한 계산을 다음과 같이 각 기술적 복제에 대해 수행하였다:

dCT = CT(가이드 miRNA) – CT(hsa-let-7a)

ddCT= dCT(miRNACART 복제) – dCT(VVN-5355 기술적 복제의 평균)

배수 변화 = 2^-ddCT

[0837]

[0838] VVN-5355 ROR1 UltraCAR-T 대조군 샘플은 각 공여자 세트 내에서 miRNA 발현 ROR1 UltraCAR-T 세포와 비교하기 위한 참조 대조군 샘플로서 제공된다. 기술적 복제의 평균 배수 변화 및 표준 편차를 계산하고 도 10a에 보고하였다.

[0839] PD1 침묵 모듈에서 유래하는 가이드 및 패신저 miRNA의 생산을 정량화 및 비교하기 위해, 이 두번째 실험에 패신저 miRNA 뿐만 아니라 추가의 내인성 참조 작은 RNA인 RNU1A1을 검출하기 위한 프라이머 검정이 포함된 것을 제외하고, RT-qPCR을 상기 기재된 바와 같이 수행하였다. 발현 계산을 수행하여 다음과 같이 내인성 대조군 작은 RNA의 평균에 대한 각 가이드 또는 패신저 가닥 성숙 miRNA의 발현을 비교하였다:

dCT = CT(성숙 miRNA) – CT(hsa-let-7a 및 RNU1A1의 평균)

배수 변화=2^-dCT

[0840]

[0841] 평균 배수 변화를 3 회 기술적 복제로부터 계산하였다. 이들 값은 테스트된 공여자 샘플 세트에 대해 제시된 평균 및 표준 편차와 함께 도 11에 플롯팅된다.

[0842] 내인성 PD1 mRNA의 발현을 정량화하기 위해, ezDNase 효소 키트(#11766050)와 함께 Invitrogen의 SuperScript IV VILO Master Mix를 사용하여 5ng/μL의 최종 RNA 농도를 사용하여 cDNA 합성을 수행하였다. 1 마이크로리터의 cDNA와 함께 Invitrogen의 TaqMan MastAdvanced Master Mix(#4444963) 및 Invitrogen(ThermoFisher Scientific) Taqman 검정을 사용하여 Multiplex Taqman qPCR을 수행하였다. 인간 PD1 Taqman 검정(Invitrogen# Hs00169472_m1)을 FAM 표지하였고 내부 정규화 유전자인 ACTb(Invitrogen# Hs99999903_m1)를 VIC-표지하였다. 샘플을 QuantStudio 6 Flex 기기에서 384 웰 형식으로 실행하였다. 상대 정량화(dCT) 계산을 상기 기재된 바와 같이 Microsoft Excel에서 수행하였고 데이터를 GraphPad Prism 9에서 그래프로 작성하였다.

[0843] **표 13: 테스트 및 대조군 물품**

샘플 이름	설명	명칭
VVN-5355	ROR1-특이적 CAR + mbIL-15 + HER1t를 발현하기 위한 이식유전자 카세트를 함유하는 잠자는 숲속의 미녀 트랜스포존 플라스미드 VVN-5355를 사용하여 생성된 CAR-T 세포.	대조군
VVN-5351	ROR1-특이적 CAR + mbIL-15 + HER1t + PD1 사일런서 모듈을 발현하기 위한 이식유전자 카세트를 함유하는 잠자는 숲속의 미녀 트랜스포존 플라스미드 VVN-5351을 사용하여 생성된 CAR-T 세포.	테스트 물품

[0844]

[0845] PD1 사일런서 모듈은 PD1 발현을 침묵시키기 위해 PD1 전사체에 결합하는 2 개의 성숙 가이드 mRNA를 생성하도록 설계한다. PD1_1843 및 PD1_2061로 언급되는 2 개의 PD1-표적화 가이드 miRNA의 발현을 다중 공여자로부터 생성된 miRNA 발현 ROR1 UltraCAR-T 세포에서 확인하였다(도 10a). PD1 mRNA 발현에서 상응하는 감소를 테스트된 모든 공여자로부터의 miRNA-발현 ROR1 UltraCAR-T 세포에서 확인하였다(도 10b). 이 결과는 PD1 사일런서 모듈이 의도된 가이드 miRNA를 생성하고 설계된 대로 기능함을 입증하였다.

[0846] PD1 이외의 침묵 유전자의 위험을 감소시키기 위해, 비-표적화 패신저 miRNA에 비해 PD1-표적화 가이드 miRNA를 우선적으로 생성하는 프리-miRNA 스캐폴드를 사용하여 PD1 사일런서 모듈을 설계하였다. 가이드 및 패신저 성숙 miRNA를 모두 RT-qPCR에 의해 miRNA 발현 ROR1 UltraCAR-T 세포로부터 정량화하였으며, 이는 PD1 표적화 가이드 miRNA를 비-표적화 패신저 가닥 miRNA와 비교하여 우세한 종으로서 확인하였다(도 4). PD1 표적화된 가이드 miRNA에 대한 강한 처리 선호도를 small RNAseq에 의해 확인하였으며, 판독의 99.7%가 의도된 PD1 표적화 가이드 miRNA와 일치하는 PD1 사일런서 모듈에 맵핑된다(도 12 a-e). 또한, miRNA의 시작 및 정지 위치가 예상되었으며, 5' 단부에서 동일하고 3' 단부에서 가변 길이를 갖는 21-23 개의 뉴클레오티드의 miRNA가 검출되었다(도 12 a-e). 패신저 가닥 miRNA의 극단적으로 낮은 발생률 및 비정상적인 RNA 처리에 의해 생성된 예기치 않은 작은 RNA의 부족은 표적외 유전자 침묵에 대한 위험을 실질적으로 감소시켰다.

[0847] PD1 사일런서 모듈의 발현이 내부 세포 RNAi 기계를 압도하지 않는다는 것을 보장하기 위해, 내인성 miRNA 카운트를 miRNA 발현 ROR1 UltraCAR-T 세포 대 대조군 ROR1 UltraCAR-T 세포와 비교하였다. 상위 20 개의 발현된 내인성 miRNA의 검사는 샘플에 걸친 발현에서 통계적으로 유의한 변화가 없음을 입증하였다(표 15). 또한, PD1 사일런서 모듈로부터 생성된 성숙 miRNA는 모든 정량화된 작은 RNA의 대략 4%를 차지하였다(도 13). 데이터는 PD1 사일런서 모듈로부터 miRNA의 발현이 세포 RNAi 기계를 포화시키지 않았고 전반적 내인성 miRNA 발현에 검출가능한 영향을 미치지 않았음을 나타내었다.

[0848] 표 14: 가이드 및 패신저 miRNA 카운트의 Small RNAseq 비교

성숙 miRNA_길이(서열)	정규화된 평균	총 %
가이드 PD1_204_21nt (TTCAGGAATGGGTTCCAAGGA; 서열번호: 704)	486,432.3	88.2%
가이드 PD1_204_22nt (TTCAGGAATGGGTTCCAAGGAT; 서열번호: 72)	12,763.5	
가이드 PD1_204_23nt (TTCAGGAATGGGTTCCAAGGATG; 서열번호: 705)	59,759.4	
패신저 PD1_204_21nt (TCCTGGAAGCTATTCCTGACG; 서열번호: 706)	380.6	0.1%
패신저 PD1_204_22nt (TCCTGGAAGCTATTCCTGACGT; 서열번호: 707)	20.2	
패신저 PD1_204_23nt (TCCTGGAAGCTATTCCTGACGTT; 서열번호: 708)	54.7	
가이드 PD1_206_21nt (TATAATATAATAGAACCACAG; 서열번호: 709)	3,752.7	11.5%
가이드 PD1_206_22nt (TATAATATAATAGAACCACAGG; 서열번호: 74)	49,181.3	
가이드 PD1_206_23nt (TATAATATAATAGAACCACAGGA; 서열번호: 710)	19,695.3	
패신저 PD1_206_21nt (TGTGGTTCTGTTATATCCATA; 서열번호: 711)	1,581.0	0.3%
패신저 PD1_206_22nt (TGTGGTTCTGTTATATCCATAT; 서열번호: 712)	3.1	
패신저 PD1_206_23nt (TGTGGTTCTGTTATATCCATATA; 서열번호: 713)	13.2	

[0849]

[0850] 표 15: Small RNAseq에 의해 검출된 상위 20 개의 발현된 내인성 성숙 miRNA

내인성 miRNA	염기 평균	Log2 배수 변화	조정된 P-값
hsa-miR-181a-5p	796180.25	0.11	0.7948
hsa-miR-191-5p	421094.34	-0.19	0.5622
hsa-miR-21-5p	386727.78	0.03	0.9411
hsa-miR-92a-3p	368149.34	0.26	0.2298
hsa-miR-142-5p	345451.62	0.08	0.8549
hsa-miR-146b-5p	286127.09	0.24	0.5471
hsa-miR-16-5p	261883.66	0.00	0.9954
hsa-miR-146a-5p	229059.23	-0.27	0.4569
hsa-let-7f-5p	188491.61	0.16	0.6018
hsa-miR-22-3p	123453.58	-0.01	0.9899
hsa-miR-26a-5p	110714.77	0.19	0.5166
hsa-let-7a-5p	104253.31	0.00	0.9921
hsa-miR-155-5p	72533.08	-0.29	0.2298
hsa-miR-181b-5p	67527.35	0.12	0.7687
hsa-let-7i-5p	64631.72	0.30	0.2116
hsa-miR-21-3p	52519.27	0.25	0.5358
hsa-miR-186-5p	52479.56	-0.20	0.4189
hsa-miR-25-3p	50411.16	0.02	0.9696
hsa-miR-27a-3p	47911.68	-0.10	0.7818
hsa-let-7g-5p	47159.42	0.01	0.9811

[0851]

[0852] 실시예 10: PD1 사일런서 모듈은 PD-1의 발현을 특이적으로 감소시킨다.

[0853] 인 실리코 miRNA 표적 예측 알고리즘인 miRanda(Betel 등, 2008; Betel 등, 2010)를 사용하여 PD1 사일런서 모듈로부터 생성된 가이드 및 패신저 miRNA에 대한 가장 가능성 있는 표적 전사체를 예측하였다. 알고리즘은 각각

의 잠재적 miRNA 표적 유전자에 대한 점수를 할당하였으며, 점수가 높을수록 입력 miRNA 서열에 의한 침묵 가능성이 높다는 것을 나타낸다. PD1 침묵 모듈로부터 생성된 각각의 성숙 miRNA에 대한 상위 10 개 히트(hit)의 요약이 표 16에 나열되어 있다. PD1은 임의의 가이드 및 패신저 miRNA에 대한 완벽한 상동성을 갖는 유일한 유전자이며 임의의 잠재적 표적 유전자의 가장 높은 예측된 miRanda 점수를 갖는다. 각각의 예측된 표적 유전자의 발현을 RNAseq 차등 발현 데이터 세트로부터 특성화하였다. PD1은 -2.63의 log2 배수 변화(LFC)(대조군 ROR1 CAR-T 세포와 비교하여 miRNA 발현 ROR1 UltraCAR-T 세포에서 ~84% PD1 감소) 및 매우 유의한 조정된 p-값으로 모든 예측된 표적 유전자 중 가장 하향조절되었다. 다른 예측된 표적 유전자의 발현은 변하지 않았으며; 0.05 미만의 조정된 p-값을 갖는 이들 유전자는 -0.33 내지 0.22의 범위에서 LFC를 가졌고, 이는 <20%의 발현 감소 또는 증가이다. 한 가지 예외는 -1.51의 LFC를 갖는 PD1_2061 가이드 miRNA의 약하게 예측된 표적 유전자인 HDAC9이다. HDAC9는 BCL6을 통해 PD1 발현에 기계적으로 연결된 전사 억제자이다(Xie 등, 2017; Gil 등, 2016). HDAC9는 PD1_2061 가이드 miRNA에 의해 직접 표적되지 않으며, HDAC9의 감소는 감소된 PD1 발현의 간접적 효과일 가능성이 있다.

[0854] **표 16: 인 실리코 예측된 miRNA 표적 유전자**

miRNA	표적 유전자	miRanda 점수	자유 에너지 kcal/mol	표적에 대한 동일성 %	염기 평균 카운트	log2 배수변화	lfcSE	P 값	조정된 P 값
PD1_1843 miR204 가이드 miRNA	**PD1**	**200**	**-41.9**	**100.0**	**84**	**-2.63**	**0.293**	**2.51E-19**	**2.64E-16**
	MIER3	184	-32.1	84.2	1073	0.01	0.063	0.9104	0.9688
	SLFN12L	182	-34.2	89.5	1404	-0.22	0.068	0.0015	**0.0134**
	FMO4	180	-28.5	84.2	15	-0.18	0.461	0.6975	NA
	GIGYF1	180	-33.5	84.2	2749	-0.07	0.046	0.1123	0.3211
	FAM83G	180	-31.5	84.2	171	0.33	0.144	0.0214	0.1026
	PPRC1	180	-31.2	84.2	2679	-0.18	0.045	0.0001	**0.0011**
	PRMT9	180	-29.1	84.2	335	0.09	0.100	0.3704	0.6432
	MGAT4B	179	-29.3	88.9	4480	-0.21	0.063	0.0007	**0.0076**
	BRWD1	179	-25.0	88.9	1816	0.05	0.052	0.3581	0.6328
PD1_1843 miR204 패신저 miRNA	DOCK9	179	-28.5	83.3	1239	-0.12	0.077	0.1240	0.3428
	NFYA	179	-27.5	83.3	1615	-0.02	0.052	0.7446	0.8911
	IFIT5	178	-30.4	89.5	379	-0.11	0.102	0.2629	0.5351
	OTUB2	178	-33.7	84.2	248	-0.32	0.131	0.0154	0.0805
	UBIAD1	177	-32.1	88.9	1064	-0.07	0.066	0.3085	0.5859
	MYO15A	176	-29.5	93.3	11	-0.25	0.510	0.6263	NA
	ADRB2	175	-27.1	83.3	62	0.61	0.264	0.0206	0.0997
	HIC2	175	-28.5	83.3	312	-0.01	0.102	0.8962	0.9621
	NECTIN3	175	-33.5	72.2	662	0.05	0.081	0.5587	0.7864
	TBC1D10C	175	-27.3	77.8	7562	0.03	0.041	0.4409	0.7056
PD1_2061 miR206 가이드 miRNA	**PD1**	**200**	**-34.3**	**100.0**	**84**	**-2.63**	**0.293**	**2.51E-19**	**2.64E-16**
	LCOR	180	-16.7	84.2	1321	-0.19	0.064	0.0029	**0.0230**
	STARD4	179	-16.7	88.9	6871	-0.18	0.055	0.0013	**0.0120**
	UQCRC2	179	-19.1	81.0	4759	0.03	0.043	0.4641	0.7216
	EXD2	178	-17.5	88.2	58	0.18	0.265	0.5055	0.7511
	NOL8	177	-18.6	88.9	2190	-0.08	0.050	0.1007	0.2996

[0855]

	ATP23	176	-18.6	84.2	318	0.22	0.100	0.0265	0.1201
	ELAPOR2	176	-20.6	84.2	70	-0.08	0.211	0.7139	0.8793
	HDAC9	176	-19.5	84.2	73	-1.51	0.280	6.77E-08	**3.53E-06**
	WDR47	176	-19.6	79.0	625	0.08	0.089	0.3892	0.6617
PD1_2061 miR206 패신저 miRNA	COG2	172	-18.9	93.3	1244	0.06	0.060	0.3399	0.6170
	NRG4	171	-25.6	77.8					
	AGBL3	170	-19.2	79.0	49	0.01	0.250	0.9811	0.9934
	PDK3	170	-20.9	100.0	605	0.18	0.081	0.0256	0.1169
	PDXK	170	-21.7	82.4	1786	0.22	0.058	0.0002	**0.0022**
	N4BP2	169	-25.1	77.8	2834	-0.33	0.051	1.86E-10	**1.95E-08**
	ZNF271P	169	-23.8	83.3	777	0.03	0.074	0.7197	0.8812
	NFKB1	168	-18.8	88.2	7889	-0.11	0.039	0.0036	**0.0269**
	XYLT1	168	-26.9	82.4	5281	0.08	0.051	0.1100	0.3177
	CNOT6	167	-20.1	72.2	2030	-0.24	0.052	0.0000	**0.0001**

[0856]

[0857] PD1 발현의 변화는 하류 경로에서 다른 유전자의 발현에 영향을 미칠 것으로 예상된다. 예상된 바와 같이, RNAseq 데이터의 분석은 대조군 ROR1 UltraCAR-T 세포와 비교하여 miRNA 발현 ROR1 UltraCAR-T 세포에서 여러 유전자의 차등 발현을 확인하였다(도 14 a 및 b, 표 17). 유전자 발현에서 직접 대 간접 변화를 설명하기 위해, 대조군 ROR1 CAR-T 세포와 비교하여 miRNA 발현 ROR1 UltraCAR-T 세포에서 차등 발현(LFC)을 잠재적 PD1 miRNA 표적으로서 인 실리코 예측된 유전자에 대한 PD1 miRNA의 예측된 결합 잠재력(예측된 자유 에너지)에 대해 플롯팅하였다(도 15 a-d). 자유 에너지가 매우 음수이고 통계적으로 유의한 발현 감소가 있는 유전자는 miRNA에 의해 직접 표적화될 가능성이 있는 반면, 자유 에너지가 약한 하향조절된 유전자는 miRNA에 의해 간접적으로 영향을 받을 가능성이 있다. PD1은 강한 발현 감소 및 높은 miRNA 결합 잠재력으로 플롯의 모든 다른 유전자로부터 명백하게 분리되며, 이는 PD1 사일런서 miRNA에 의해 다른 유전자가 아니라 PD1의 강하고 우선적인 직접 표적화를 시사한다.

[0858] **표 17: 대조군 ROR1 UltraCAR-T 세포에 비해 ROR1+PD1 사일런서 세포에서 상위 10 개의 하향조절 및 상향조절 유전자**

Ensembl_ID	기호	염기 평균	Log2배수 변화	lfcSE	stat	p값	padj
ENSG00000188389	PDCD1	84.2	-2.6	0.3	-9.0	2.51E-19	2.64E-16
ENSG00000172020	GAP43	71.6	-2.2	0.4	-5.7	1.37E-08	9.21E-07
ENSG00000171951	SCG2	110.5	-2.2	0.4	-6.1	1.13E-09	9.89E-08
ENSG00000105974	CAV1	172.3	-2.1	0.5	-4.2	2.93E-05	5.78E-04
ENSG00000136193	SCRN1	37.4	-1.9	0.5	-3.8	0.000136	1.97E-03
ENSG00000130287	NCAN	206.1	-1.7	0.4	-4.4	1.23E-05	2.84E-04
ENSG00000156052	GNAQ	145.0	-1.7	0.2	-7.8	6.88E-15	2.18E-12
ENSG00000135898	GPR55	84.5	-1.6	0.3	-5.7	1.47E-08	9.48E-07
ENSG00000152495	CAMK4	856.5	-1.6	0.2	-7.5	9.08E-14	2.21E-11
ENSG00000102271	KLHL4	184.3	-1.6	0.3	-4.7	3.00E-06	8.90E-05
ENSG00000165025	SYK	120.2	1.6	0.4	4.0	6.65E-05	1.10E-03
ENSG00000276597	TRBV11-3	123.1	1.6	0.6	2.7	0.006913	4.44E-02
ENSG00000082781	ITGB5	329.1	1.7	0.3	5.7	1.45E-08	9.44E-07
ENSG00000244242	IFITM10	555.8	1.7	0.2	7.6	4.18E-14	1.10E-11
ENSG00000143842	SOX13	116.9	1.7	0.2	7.6	3.87E-14	1.06E-11
ENSG00000180549	FUT7	318.7	1.7	0.4	4.3	1.71E-05	3.71E-04
ENSG00000137474	MYO7A	1057.3	1.8	0.2	8.2	3.56E-16	1.62E-13
ENSG00000177508	IRX3	317.9	1.8	0.5	3.3	0.001046	1.03E-02
ENSG00000136689	IL1RN	242.1	1.9	0.5	4.0	5.65E-05	9.70E-04
ENSG00000189013	KIR2DL4	800.0	1.9	0.3	6.4	1.51E-10	1.62E-08

[0859]

[0860] **실시예 11**

[0861] 일 예에서 환자는 특정 암으로 진단된다. 이 예에서 환자는 유방암으로 진단된다. 환자는 특정 키메라 항원 수용체 요법을 받는 것으로 식별된다. 환자는 원하는 세포 유형의 단리를 위해 초기 혈액 샘플을 제공한다. 이 예에서, 단리된 세포 유형은 T-세포이다. 이 예에서 단리된 T-세포의 일부만이 CAR의 집합체로부터 선택된 원하는 초기 CAR로 형질감염된다. 나머지 T-세포는 코드화되어 환자에 의한 잠재적 향후 사용을 위해 적절한 조건 하에 저장된다. 나머지 T-세포는 적절한 수단을 통해 형질감염된다. 이 예에서, 형질감염은 비바이러스 수단을 통해 발생한다. 특히, 비바이러스 수단은 적어도 선택된 CAR, T-세포 확장 사이토카인, 및 종결 스위치를 암호화하는 단일 잠자는 숲속의 미녀 벡터를 활용한다. 환자는 초기 T-세포 단리로부터 48 시간 이내에 치료받는다.

[0862] 일단 상기 치료 차례를 완료하면 환자를 모니터링 프로토콜에 따라 추적한다. 암의 확장이 있는 경우, 유방암인 이 예에서, 환자를 재평가한다. 환자에게 초기 CAR을 재투여할 수 있지만, 평가가 초기 또는 잠재적 재투여 후 항원 회피가 있음을 입증하는 경우 프로토콜은 CAR 집합체로부터 새로운 CAR의 투약을 요구할 것이다. 이 경우, 환자의 저장된 T-세포가 새로 선태된 CAR의 형질감염에 사용하기 위해 선택될 것이다. 환자는 적시에 재투여 받을 수 있을 것이다. 또한 환자가 새로 선택된 CAR을 제외한 후속 요법의 각 부분을 이미 받았기 때문에, 독성 및 또는 부작용 위험이 감소된다. 또한 이 환자에 대한 이전 T-세포 확장의 지식은 초기 CAR 선택으로부터 확장 수준에 의해 알려진다. 이것은 초기 용량보다 많던 적던, 투여량 크기의 잠재적 변화를 추가로 허용한다.

[0863] **실시예 12**

[0864] 일 예에서 환자는 특정 암으로 진단되지 않고, 오히려 특징적 항원이 바람직하지 않은 세포 증식 또는 감염 인자 확장을 유발하는 것으로 식별되었다. 초기 CAR은 환자에 제시되는 항원에 기반하여 선택한다. 환자는 원하는 세포 유형의 단리를 위해 초기 혈액 샘플을 제공한다. 이 예에서, 단리된 세포 유형은 T-세포이다. 이 예에서 모든 단리된 T-세포는 CAR의 집합체로부터 선택된 원하는 초기 CAR로 형질감염된다. T-세포는 적절한 수단을 통해 형질감염된다. 이 예에서, 형질감염은 비바이러스 수단을 통해 발생한다. 특히, 비바이러스 수단은 적어도 선택된 CAR, T-세포 확장 사이토카인, 및 사멸 스위치를 암호화하는 단일 잠자는 숲속의 미녀 벡터를 활용한다.

환자는 초기 T-세포 단리로부터 48 시간 이내에 치료받는다.

[0865] 일단 상기 치료 차례를 완료하면 환자를 모니터링 프로토콜에 따라 추적한다. 추가 평가 후 환자는 항원 회피가 있음을 입증한다. 그런 다음 환자는 새로운 T-세포를 수집한 후 CAR 집합체로부터 새로운 CAR을 투여받는다. 또한 환자가 새로 선택된 CAR을 제외한 후속 요법의 각 부분을 이미 받았기 때문에, 독성 및 또는 부작용 위험이 감소된다. 또한 이 환자에 대한 이전 T-세포 확장의 지식은 초기 CAR 선택으로부터 확장 수준에 의해 알려진다. 이것은 초기 용량보다 많던 적던, 투여량 크기의 잠재적 변화를 추가로 허용한다.

[0866] **실시예 13**

[0867] 임상의는 CAR 집합체로부터 초기 CAR의 사용을 수반하는 환자를 위한 치료 계획을 개발한다. 치료 계획은 항원 회피를 방지하기 위해 연속 방식으로 집합체로부터 상이한 CAR의 투약을 포함한다.

[0868] **실시예 14**

[0869] 일 예에서 환자는 특정 암으로 진단된다. 이 예에서 환자는 췌장암으로 진단된다. 환자는 특정 키메라 항원 수용체 요법을 받는 것으로 식별된다. 환자는 원하는 세포 유형의 단리를 위해 초기 혈액 샘플을 제공한다. 이 예에서, 단리된 세포 유형은 T-세포이다. 이 예에서 단리된 T-세포는 CAR의 집합체로부터 선택된 원하는 초기 CAR로 형질감염된다. T-세포는 적어도 선택된 CAR, T-세포 확장 사이토카인, 및 사멸 스위치를 암호화하는 단일 잠자는 숲속의 미녀 벡터를 활용하는 비바이러스 수단을 통해 형질감염된다. 환자는 초기 T-세포 단리로부터 48 시간 이내에 치료받는다.

[0870] 일단 상기 치료 차례를 완료하면 환자를 모니터링 프로토콜에 따라 추적한다. 이 경우, 재평가를 통해 환자는 항원 회피를 겪는다는 것에 주목한다. 이 경우 환자는 새로운 CAR의 투약을 필요로 한다. 그러나, 환자의 상태로 인해 자가 T-세포의 충분한 샘플이 수득되지 않을 수 있다. 결과적으로 방법은 요법에 혼입될 동종이계 T-세포의 포함을 허용한다. 라이브러리로부터의 CAR은 동종이계 T-세포로 형질도입되고 환자는 적시에 투여받는다. 또한 환자가 후속 요법의 각각의 부분을 이미 받았기 때문에, 독성 및 부작용 위험이 감소된다.

[0871] **실시예 15**

[0872] 일 예에서 환자는 특정 암으로 진단되지 않고, 오히려 특이적 항원이 바람직하지 않은 세포 증식 또는 감염 인자 확장을 유발하는 것으로 식별되었다. 초기 CAR은 환자에 제시된 항원에 기반하여 선택된다. 환자는 환자의 현재 건강으로 인해 원하는 세포 유형을 단리하기 위한 초기 혈액 샘플을 제공할 수 없다. 이와 같이, 동종이계 T-세포는 CAR의 집합체로부터 선택된 원하는 초기 CAR로 형질감염된다. T-세포는 적어도 선택된 CAR, T-세포 확장 사이토카인, 및 종결 스위치를 암호화하는 단일 att부위 벡터를 활용하는 적절한 수단을 통해 형질감염된다.

[0873] 일단 상기 치료 차례를 완료하면 환자를 모니터링 프로토콜에 따라 추적한다. 추가 평가 후 환자는 항원 회피가 있음을 입증한다. 그런 다음 환자에게 동종이계 T-세포의 동일한 공급원을 사용하여 새로운 CAR을 투여한다. 또한 환자가 새로 선택된 CAR을 제외하고 후속 요법의 각각의 부분을 이미 받았기 때문에, 독성 및 또는 부작용 위험이 감소된다. 또한 이 환자에 대한 이전 T-세포 확장의 지식은 초기 CAR 선택으로부터 확장 수준에 의해 알려진다. 이것은 또한 초기 용량보다 많던 적던, 투여량 크기의 잠재적 변화를 허용한다.

[0874] **실시예 16**

[0875] 임상의는 CAR 집합체로부터의 초기 CAR의 사용을 수반하는 환자를 위한 치료 계획을 개발한다. 치료 계획은 항원 회피를 방지하기 위해 연속적 방식으로 집합체로부터 상이한 CAR의 투약을 포함한다. 이 치료 계획은 자가 세포 및 동종이계 세포 둘 다의 사용을 포함할 수 있다.

[0876] **실시예 17**

[0877] 일 예에서 환자는 바람직하지 않은 세포 증식 또는 감염 인자 확장을 유발하는 것으로 식별된 특이적 항원으로 진단된다. 초기 CAR은 환자에 제시된 항원에 기반하여 선택된다. 환자는 환자의 현재 건강으로 인해 원하는 세포 유형의 단리를 위한 초기 혈액 샘플을 제공할 수 없다. 이와 같이, 동종이계 세포는 CAR의 집합체로부터 선택된 원하는 초기 CAR로 형질감염된다. 세포는 적어도 선택된 CAR 및 종결 스위치를 암호화하는 단일 잠자는 숲속의 미녀 벡터를 활용하는 적절한 수단을 통해 형질감염된다.

[0878] 일단 상기 치료 차례를 완료하면 환자를 모니터링 프로토콜에 따라 추적한다. 추가 평가 후 환자는 항원 회피가 있음을 입증한다. 그런 다음 동종이계 T-세포의 공급원을 사용하거나 환자가 동종이계 T-세포에서 충분한 개선을 보이는 경우 환자에게 새로운 CAR을 투여한다.

[0879] **실시예 18**

[0880] 일 예에서 환자는 특정 암으로 진단되지 않고, 오히려 특이적 항원이 바람직하지 않은 세포 증식 또는 감염 인자 확장을 유발하는 것으로 식별되었다. 초기 CAR은 환자에 제시된 항원에 기반하여 선택된다. 환자는 T-세포의 단리를 위해 초기 혈액 샘플을 제공한다. T-세포는 선택된 CAR, T-세포 확장 사이토카인, 및 사멸 스위치를 암호화하는 단일 잠자는 숲속의 미녀 벡터를 활용하여 CAR의 집합체로부터 선택된 원하는 초기 CAR로 형질감염된다. 환자는 초기 T-세포 단리로부터 48 시간 이내에 치료받는다.

[0881] 일단 상기 치료 차례를 완료하면 환자를 모니터링 프로토콜에 따라 추적한다. 추가 평가 후 환자는 항원 회피가 있음을 입증한다. 그런 다음 환자에게 동일한 CAR 및 CAR 집합체로부터의 새로운 CAR을 투여한다.

[0882] **실시예 19**

[0883] 일 예에서 환자는 특정 암으로 진단된다. 이 예에서 환자는 AML로 진단된다. 환자는 특정 키메라 항원 수용체 요법을 받는 것으로 식별된다. 환자는 원하는 세포 유형의 단리를 위해 초기 혈액 샘플을 제공한다. 세포는 CAR의 집합체로부터 선택된 원하는 2 개의 상이한 CAR로 형질감염된다. 세포는 선택된 CAR 및 사멸 스위치 둘 다를 암호화하는 단일 벡터를 활용하는 비바이러스 수단을 통해 형질감염된다.

[0884] 일단 상기 치료 차례를 완료하면 환자를 모니터링 프로토콜에 따라 추적한다. 이 경우, 재평가를 통해 환자는 항원 회피를 겪는다는 것에 주목한다. 이 경우 환자는 새로운 CAR의 투약을 필요로 한다. 그러나, 환자의 상태로 인해 자가 세포의 충분한 샘플이 수득되지 않을 수 있다. 결과적으로 방법은 요법에 혼입될 동종이계 T 세포의 포함을 허용한다. 라이브러리로부터의 CAR은 동종이계 세포로 형질도입되고 환자는 적시에 투여받는다.

[0885]

백본 miRNA 서열을 암호화하는 핵산 서열			
합성 miRNA	**5' 백본 서열을 암호화하는 DNA**	**줄기 루프를 암호화하는 DNA**	**3' 백본 서열을 암호화하는 DNA**
miR204	AGGAGGGTGGGGGTGG AGGCAAGCAGAGGACTT CCTGATCGCGTACCCATG GCTACAGTCTTTCTTCATG TGACTCGTGGAC (서열번호: 1)	GAGAATATATGAAGG (서열번호: 2)	GTTCAATTGTCATCACTG GCATCTTTTTTGATCATTG CACCATCATCAAATGCAT TGGGATAACCATGAC (서열번호: 3)
miR206	GATGCTACAAGTGGCCCA CTTCTGAGATGCGGGCTG CTTCTGGATGACACTGCT TCCCGAGG (서열번호: 4)	TATGGATTACTTTGCTA (서열번호: 5)	TTTCGGCAAGTGCCTCCT CGCTGGCCCCAGGGTACC ACCCGGAGCACAGGTTTG GTGACCTT (서열번호: 6)
miR17	TTAGCAGGAAAAAAGAG AACATCACCTTGTAAAAC TGAAGATTGTGACCAGTC AGAATAATGT (서열번호: 7)	TGATATGTGCAT (서열번호: 8)	GCATTATGGTGACAGCTG CCTCGGGAAGCCAAGTTG GGCTTTAAAGTGCAGGG CCTGCTGATGT (서열번호: 9)
miR150	AGGGACTGGGCCCACGG GGAGGCAGCGTCCCCGA GGCAGCAGCGGCAGCGG CGGCTCCTCTCCCCATGG CCCTG (서열번호: 10)	CTGGGCTCAG (서열번호: 11)	CAGGGACCTGGGGACCC CGGCACCGGCAGGCCCC AAGGGGTGAGGTGAGCG GGCATTGGGACCTCCCCT CCCTGTACTC (서열번호: 12)
miR150	AGGGACTGGGCCCACGG GGAGGCAGCGTCCCCGA GGCAGCAGCGGCAGCGG CGGCTCCTCTCCCCATGG CC (서열번호: 13)	TGCTGGGCTCAGACC (서열번호: 14)	GGACCTGGGGACCCCGG CACCGGCAGGCCCCAAG GGGTGAGGTGAGCGGGC ATTGGGACCTCCCCTCCC TGTACTC (서열번호: 15)
miR16	CTTCTGAAGAAAATATAT TTCTTTTTATTCATAGCTC TTATGATAGCAATGTCAG CAGTGCCT (서열번호: 16)	TTAAGATTCTAAAATTATC T (서열번호: 17)	AAGTAAGGTTGACCATAC TCTACAGTTGTGTTTTAAT GTATATTAATGTTACTAAT GTGTTTT (서열번호: 18)
miR30a	CAGGTTAACCCAACAGAA GGCTAAAGAAGGTATATT GCTGTTGACAGTGAGCG AC (서열번호: 19)	CTGTGAAGCCACAGATG GG (서열번호: 20)	TGCCTACTGCCTCGGACT TCAAGGGGCTACTTTAGG AGCAATTATCTTGTTTA (서열번호: 21)

[0886]

miR126	CCGGGGTCCTGTCTGCAT CCAGCGCAGCATTCTGGA AGACGCCACGCCTCCGCT GGCGACGG (서열번호: 22)	CTGTGACACTTCAAAC (서열번호: 23)	CCGTCCACGGCACCGCAT CGAAAACGCCGCTGAGA CCTCAGCCTTGACCTCCCT CAGCGTGG (서열번호: 24)
miR122	CAATGGTGGAATGTGGA GGTGAAGTTAACACCTTC GTGGCTACAGAGTTTCCT TAGCAGAGCTG (서열번호: 25)	TGTCTAAACTAT (서열번호: 26)	TAGCTACTGCTAGGCAAT CCTTCCCTCGATAAATGTC TTGGCATCGTTTGCTTTG AGCAAGAAGGTTCATCTG ATATCAGTCTTCTCAATCT (서열번호: 27)
miR214	ACAGGCTGATTGTATCTG TCTATGAGCAAAGGAAAC CTGAAGGAACCAAGGGC CTGGCTGGACAGAGTTGT CATGTG (서열번호: 28)	GCAGAACATCCGCTCACC TGT (서열번호: 29)	CACATGACAACCCAGCCT GAATGACAACCAGCCATT GAAAGAAAGCAGCCCTC ACACCATAGCATCTA (서열번호: 30)
miR214	ACAGGCTGATTGTATCTG TCTATGAGCAAAGGAAAC CTGAAGGAACCAAGGGC CTGGCTGGACAGAGTTGT CATGTGTC (서열번호: 31)	AGAACATCCGCTCACCT (서열번호: 32)	CACATGACAACCCAGCCT GAATGACAACCAGCCATT GAAAGAAAGCAGCCCTC ACACCATAGCATCTA (서열번호: 33)
miR29b1	GGGTTTATTGTAAGAGAG CATTATGAAGAAAAAAAT AGATCATAAAGCTTCTTC AGG (서열번호: 34)	GATTTAAATAGTGATTGT C (서열번호: 35)	CTTGGGGGAGACCAGCT GCGCTGCACTACCAACAG CAAAAGAAGTGAATGGG ACAGCT (서열번호: 36)
miR29b1	GGGTTTATTGTAAGAGAG CATTATGAAGAAAAAAAT AGATCATAAAGCTTCTTC AGGAA (서열번호: 37)	TTTAAATAGTGATTG (서열번호: 38)	GTTCTTGGGGGAGACCA GCTGCGCTGCACTACCAA CAGCAAAAGAAGTGAAT GGGACAGCT (서열번호: 39)
miR133a1	TTTACCAATGAAAAGCAT TTAACTGTTTTGGATTCCA AACTAGCAGCACTACAAT GCTTTGCTA (서열번호: 40)	TCGCCTCTTCAATGGA (서열번호: 41)	TAGCTATGCATTGATTAC TACGGGACAACCAACGTT TTCATTTGTGAATATCAAT TACTTGCCA (서열번호: 42)

[0887]

miR26a	TGAAGCCACAGGAGCCA AGAGCAGGAGGACCAAG GCCCTGGCGAAGGCCGT GGCCTCG (서열번호: 43)	GTGCAGGTCCCAATG (서열번호: 44)	CGGGGACGCGGGCCTGG ACGCCGGCATCCGGGCTC AGGACCCCCCTCTCTGCC AGAGGC (서열번호: 45)
miR412	GTCTTGGAGGCTGGGGC ACCTCGGGGAAGGACGC CGGCATCAGCACCATTCT GGGGTACGGGGATGGA (서열번호: 46)	GTTTCT (서열번호: 47)	GCCGTCCGTATCCGCTGC AGCCTGTGGGGCCTGCG GGCCGGGGAGCCGATCG CGCTTCAGCTCAGCGCCT (서열번호: 48)
miR-19	CCAATAATTCAAGCCAAG CAAGTATATAGGTGTTTT AATAGTTTTTGTTTGCAGT CCTCTG (서열번호: 49)	TACAAGAAGAATGTAGT (서열번호: 50)	TGGTGGCCTGCTATTTCC TTCAAATGAATGATTTTTA CTAATTTTGTGTACTTTTA TTGTG (서열번호: 51)
miR-21	TGTCTGCTTGTTTTGCCTA CCATCGTGACATCTCCAT GGCTGTACCACCTTGTCG GG (서열번호: 52)	CTGTTGAATCTCATGG (서열번호: 53)	TCTGACATTTTGGTATCTT TCATCTGACCATCCATATC CAATGTTCTCATTTAAACA (서열번호: 54)
miR-142	GGAGTCAGGAGGCCTGG GCAGCCTGAAGAGTACA CGCCGACGGACAGACAG ACAGTGCAGTCACC (서열번호: 55)	AACAGCACTGGAGGG (서열번호: 56)	GATGAGTGTACTGTGGG CTTCGGAGATCACGCCAC TGCTGCCGCCCGCTGCCC GCCACCATCTTC (서열번호: 57)
miR-494	CAGTTCTGTTTTGATTTTT TTTGTTTGTTTTTTGATCA GTGCTAATCTTCGATACT CGAAGGA (서열번호: 58)	TCTTTATTTATGA (서열번호: 59)	TTTTTTAGTATCAAATCCC ACCCTGGAGGCACTTCCT GTTCCTGATGCAGCCTTC AGGGAGG (서열번호: 60)
miR-1915	CGGACCACGGTGTCCCCT TCTCTCCAGCTGGGGGTC TCGGGTCCTGGCGCTGAG AGGCCGC (서열번호: 61)	GTGCACCCGTG (서열번호: 62)	GCGGCCCTAGCGACCTGC GGCGGCGCCGGGAAAGC CCTGCCTCTGCAGCGGGT CCCAGGGGTC (서열번호: 63)

[0888]

성숙 miRNA 서열을 암호화하는 핵산 서열			
miRNA 표적	백본	가이드 miRNA를 암호화하는 DNA	패신저 miRNA를 암호화하는 DNA
CTLA4	miR-204	AATATAGTCTTCTCCCTCGCTT (서열번호: 64)	AAGCAGGGACAGGACTATATT (서열번호: 65)
CTLA4	miR-26a	AATATAGTCTTCTCCCTCGCTT (서열번호: 66)	GAGCGAGGGATAGGACTATACT (서열번호: 67)
CTLA4	miR-30a	AATATAGTCTTCTCCCTCGCTG (서열번호: 68)	CAGTGAGGGAAGACTATGTT (서열번호: 69)
CTLA4	miR-206	AATATAGTCTTCTCCCTCGCTG (서열번호: 70)	CAGCGAGGGAGAAGATTACCATT (서열번호: 71)
PD1	miR-204	TTCAGGAATGGGTTCCAAGGAT (서열번호: 72)	ATCCTGGAAGCTATTCCTGAC (서열번호: 73)
PD1	miR-206	TATAATATAATAGAACCACAGG (서열번호: 74)	CCTGTGGTTCTGTTATATCCATA (서열번호: 75)
PD1	miR-30a	TTCAGGAATGGGTTCCAAGGAG (서열번호: 76)	CTCCTTGGACCATTCCTGAA (서열번호: 77)
PD1	miR-412	TTCAGGAATGGGTTCCAAGGAATT (서열번호: 78)	AATGTCCTGAAGCCATTCATGGA (서열번호: 79)
PD1	miR122	TTCAGGAATGGGTTCCAAGGAG (서열번호: 80)	CTCCTTGGAACACATTCCTACA (서열번호: 81)
PD1	miR-17	TTCAGGAATGGGTTCCAAGGAAG (서열번호: 82)	CTTCTTGGTACACGTTCCTGCTCA (서열번호: 83)
PD1	miR-150	TATAATATAATAGAACCACAGG (서열번호: 74)	ACGTGTGGTTTATCCTGTTGTA (서열번호: 85)
PD1	miR-486	TATAATATAATAGAACCACAGG (서열번호: 74)	CCAGCTTGTGGTTCTATTATGTTATA (서열번호: 87)
TIGIT	miR-17	AGATCCACGTTACTCACCCTAG (서열번호: 88)	CTAGGGTGTGTCATGTGGATGAA (서열번호: 89)

[0889]

TIGIT	miR-150	AGATCCACGTTACTCACCCGTG (서열번호: 90)	ACCCGGGTGATAATATGGATCT (서열번호: 91)
TIGIT	miR-204	AGATCCACGTTACTCACCCCCT (서열번호: 92)	AGGGGGTGAGAAGCGTGGATCC (서열번호: 93)
TIGIT	miR29b1	AGATCCACGTTACTCACCCTTA (서열번호: 94)	TAGGTGAGTTACGTGGATCTGTT (서열번호: 95)
TIGIT	miR214	AGATCCACGTTACTCACCCTGC (서열번호: 96)	GTAGGGTGAGACTCGTGGATCT (서열번호: 97)
TIGIT	miR-206	ACCACGATGACTGCTGTGCAGA (서열번호: 98)	TCTGCGTAGCAGTCATCGCCGGT (서열번호: 99)
TIGIT	miR-204	ACCACGATGACTGCTGTGCAGA (서열번호: 100)	TCTGATGGCCGTCATCGTGGC (서열번호: 101)
TIGIT	miR-22	ACCACGATGACTGCTGTGCAGA (서열번호: 102)	TCTGTACAGCAGCATCGATGGT (서열번호: 103)
TIGIT	miR-16	ACCACGATGACTGCTGTGCAGA (서열번호: 104)	TGCGCAGCTGTTCATCGTGGT (서열번호: 105)
TIGIT	miR-21	ACCACGATGACTGCTGTGCAGA (서열번호: 106)	CTGCGAAGCAGCATCGTGGC (서열번호: 107)
TIGIT	miR-494	ACCACGATGACTGCTGTGCAGA (서열번호: 108)	TCTGCAACGCAGTCTCGCTGG (서열번호: 109)
TIGIT	miR-142	ACCACGATGACTGCTGTGCAGA (서열번호: 110)	GATGCACAGCAATCATCGTGGT (서열번호: 111)
TIGIT	miR-19	ACCACGATGACTGCTGTGCAGAT (서열번호: 112)	ATCTGCACAGCAGTTCGTGG (서열번호: 113)
TIGIT	miR-1915	ACCACGATGACTGCTGTGCAGA (서열번호: 114)	TCTGCCAATAGCTGTAATCGTGG (서열번호: 115)
TIGIT	miR-206	TATCGTTCACGGTCAGCGACTG (서열번호: 116)	CAGTCGTTGACTGTGGACTTATA (서열번호: 117)
TIGIT	miR-204	TATCGTTCACGGTCAGCGACTG (서열번호: 118)	CAGTGCTGAACGTGAACGATC (서열번호: 119)

[0890]

TIGIT	miR-22	TATCGTTCACGGTCAGCGACTG (서열번호: 120)	TAGTCGCTGACTTGAACAGATA (서열번호: 121)
TIGIT	miR-142	TATCGTTCACGGTCAGCGACT (서열번호: 122)	TGTCGCTGACAGTGAACGATA (서열번호: 123)
TIGIT	miR-16	TATCGTTCACGGTCAGCGACTG (서열번호: 124)	GTCGCTGAGCGCTGAACGATG (서열번호: 125)
TIGIT	miR-206	TAACTCAGGACATTGAAGTAGT (서열번호: 126)	ACTACTTCAATGTCCTGACCTTA (서열번호: 127)
TIGIT	miR-204	TAACTCAGGACATTGAAGTAGT (서열번호: 128)	ACTATTCAGAGTCCTGAGTTC (서열번호: 129)
TIGIT	miR-21	TAACTCAGGACATTGAAGTAGT (서열번호: 130)	CTACTCCAATGCCTGAGTTG (서열번호: 131)
TIGIT	miR-494	TAACTCAGGACATTGAAGTAGT (서열번호: 132)	ACTACTGTAATGTCTGACGTT (서열번호: 133)
TIGIT	miR-19	TAACTCAGGACATTGAAGTAGTC (서열번호: 134)	GACTACTTCAATGTTGAGTT (서열번호: 135)
TIGIT	miR-1915	AGATCCACGTTACTCACCCTAG (서열번호: 136)	CTAGGCAGTGAGCAAAGTGGATC (서열번호: 137)
TIGIT	miR-204	AGATCCACGTTACTCACCCTAG (서열번호: 138)	CTAGGTGAGAAACGTGGATCG (서열번호: 139)
TIGIT	miR-206	AGATCCACGTTACTCACCCTAG (서열번호: 140)	CTAGGGTGAGTAACGTGGCCTCT (서열번호: 141)
TIGIT	miR-21	AGATCCACGTTACTCACCCTAG (서열번호: 142)	TAGGGCGAGTACGTGGATCG (서열번호: 143)
TIGIT	miR-22	AGATCCACGTTACTCACCCTAG (서열번호: 144)	CTAGGGTGAGTACGTGGCATCT (서열번호: 145)
TIM3	miR204	CATTATGCCTGGGATTTGGATC (서열번호: 146)	GATCAGATCGCAGGCATAATT (서열번호: 147)
TIM3	miR206	CATTATGCCTGGGATTTGGATC (서열번호: 148)	GATCCGGATCCTAGGTATCCATG (서열번호: 149)

[0891]

TIM3	miR17	CATTATGCCTGGGATTTGGATCG (서열번호: 150)	CGGCCAGAACCAAGGCATAAGTA (서열번호: 151)
TIM3	miR126	CATTATGCCTGGGATTTGGATC (서열번호: 152)	ACTCCAAATCCCGTGCATAATCG (서열번호: 153)
TIM3	miR122	CATTATGCCTGGGATTTGGATC (서열번호: 154)	GATTCGAATCCAAGGCATATGG (서열번호: 155)
TIM3	miR214	TAATTCACATCCCTTTCATCAG (서열번호: 156)	ATGATGAAAGGACAGTGAATTA (서열번호: 157)
LAG3	miR-30a	TAGTCGTTGGGTAAAGTCGCCA (서열번호: 158)	TGGTGACTTCTCAACGATTA (서열번호: 159)
LAG3	miR122	GTTGCTTTCCGCTAAGTGGTGA (서열번호: 160)	TCACCACTTAGAGGAAAGCCTC (서열번호: 161)
GITR	miR206	TTTGCAGTGGCCTTCGTGGCCC (서열번호: 162)	GGGCTATGAAGGCCATTGAGAAA (서열번호: 163)
GITR	miR29b1	AGCCTCCCGTCCTAAGACCCCAC (서열번호: 164)	GTGGGTCTTAGGTCGGGAGCTGCT (서열번호: 165)
PIK3IP1	miR206	TGAACGACCAGTGTTTAACCGG (서열번호: 166)	CCGGTTGAACATTGGTTGCCTCA (서열번호: 167)
PIK3IP1	miR126	TTCTCCTTGGAGTTCATCCGCG (서열번호: 168)	ATGAACTTAGAGGAGACG(서열번호: 169)
PIK3IP1	miR30a	TTCTCCTTGGAGTTCATCCGCG (서열번호: 170)	CGCGGATGATCCAAGGAGGA (서열번호: 171)

[0892]

비-자연 발생 프리-miRNA 서열을 암호화하는 핵산 서열		
miRNA 표적	암호화된 프리-miRNA(들)	DNA 서열
CTLA4	miR204	AGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGC GTACCCATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACAATA TAGTCTTCTCCCTCGCTTGAGAATATATGAAGGAAGCAGGGAC AGGACTATATTGTTCAATTGTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCA TTGCACCATCATCAAATGCATTGGGATAACCATGAC (서열번호: 178)
PD1	miR204	AGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGC GTACCCATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACTTCA GGAATGGGTTCCAAGGATGAGAATATATGAAGGATCCTGGAA GCTATTCCTGACGTTCAATTGTCATCACTGGCATCTTTTTTGATC ATTGCACCATCATCAAATGCATTGGGATAACCATGAC (서열번호: 179)
PD1	miR206	GATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGG ATGACACTGCTTCCCGAGGCCTGTGGTTCTGTTATATCCATATAT GGATTACTTTGCTATATAATATAATAGAACCACAGGTTTCGGCA AGTGCCTCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGGT TTGGTGACCTT (서열번호: 180)
TIGIT	miR17	TTAGCAGGAAAAAAGAGAACATCACCTTGTAAAACTGAAGATT GTGACCAGTCAGAATAATGTAGATCCACGTTACTCACCCTAGTG ATATGTGCATCTAGGGTGTGTCATGTGGATGAAGCATTATGGT GACAGCTGCCTCGGGAAGCCAAGTTGGGCTTTAAAGTGCAGGG CCTGCTGATGT (서열번호: 181)
TIGIT	miR150	AGGGACTGGGCCCACGGGGAGGCAGCGTCCCCGAGGCAGCAG CGGCAGCGGCGGCTCCTCTCCCCATGGCCCTGAGATCCACGTTA CTCACCCGTGCTGGGCTCAGACCCGGGTGATAATATGGATCTC AGGGACCTGGGGACCCCGGCACCGGCAGGCCCCAAGGGGTGA GGTGAGCGGGCATTGGGACCTCCCCTCCCTGTACTC (서열번호: 182)
TIGIT	miR204	AGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGC GTACCCATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACAGAT CCACGTTACTCACCCCCTGAGAATATATGAAGGAGGGGTGAGA AGCGTGGATCCGTTCAATTGTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCA TTGCACCATCATCAAATGCATTGGGATAACCATGAC (서열번호: 183)
TIGIT	miR-206	GATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGG ATGACACTGCTTCCCGAGGTCTGCGTAGCAGTCATCGCCGGTTA

[0893]

비-자연 발생 프리-miRNA 서열을 암호화하는 핵산 서열		
miRNA 표적	암호화된 프리-miRNA(들)	DNA 서열
		TGGATTACTTTGCTAACCACGATGACTGCTGTGCAGATTTCGGC AAGTGCCTCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGG TTTGGTGACCTT (서열번호: 184)
TIGIT	miR-204	AGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGC GTACCCATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACACCA CGATGACTGCTGTGCAGAGAGAATATATGAAGGTCTGATGGCC GTCATCGTGGCGTTCAATTGTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCA TTGCACCATCATCAAATGCATTGGGATAACCATGAC (서열번호: 185)
TIGIT	miR-22	CATTTTCCCTCCCTTTCCCTTAGGAGCCTGTTCCTCTCACGCCCTC ACCTGGCTGAGCCGCATCTGTACAGCAGCATCGATGGTTATGTC CTGACCCAGCTAACCACGATGACTGCTGTGCAGATGCCCTCTGC CCCTGGCTTCGAGGAGGAGGAGGAGCTGCTTTCCCCATCATCT GGAAGGTG (서열번호: 186)
TIGIT	miR-16	cttcTGAAGAAAATATATTTCTTTTTATTCATAGCTCTTATGATAG CAATGTCAGCAGTGCCTACCACGATGACTGCTGTGCAGATTAA GATTCTAAAATTATCTTGCGCAGCTGTTCATCGTGGTAGTAAGG TTGACCATACTCTACAGTTGTGTTTTAATGTATATTAATGTTACT AATGTGTTTT (서열번호: 187)
TIGIT	miR-16	cttcTGAAGAAAATATATTTCTTTTTATTCATAGCTCTTATGATAG CAATGTCAGCAGTGCCTACCACGATGACTGCTGTGCAGATTAA GATTCTAAAATTATCTTGCGCAGCTGTTCATCGTGGTAAGTAAG GTTGACCATACTCTACAGTTGTGTTTTAATGTATATTAATGTTAC TAATGTGTTTT (서열번호: 188)
TIGIT	miR-21	TGTCTGCTTGTTTTGCCTACCATCGTGACATCTCCATGGCTGTAC CACCTTGTCGGGACCACGATGACTGCTGTGCAGACTGTTGAATC TCATGGCTGCGAAGCAGCATCGTGGCTCTGACATTTTGGTATCT TTCATCTGACCATCCATATCCAATGTTCTCATTTAAACA (서열번호: 189)
TIGIT	miR-494	CAGTTCTGTTTTGATTTTTTTTGTTTGTTTTTTGATCAGTGCTAAT CTTCGATACTCGAAGGATCTGCAACGCAGTCTCGCTGGTCTTTA TTTATGAACCACGATGACTGCTGTGCAGATTTTTTAGTATCAAA TCCCACCCTGGAGGCACTTCCTGTTCCTGATGCAGCCTTCAGGG AGG (서열번호: 190)
TIGIT	miR-142	GGAGTCAGGAGGCCTGGGCAGCCTGAAGAGTACACGCCGACG

[0894]

비-자연 발생 프리-miRNA 서열을 암호화하는 핵산 서열		
miRNA 표적	암호화된 프리-miRNA(들)	DNA 서열
		GACAGACAGACAGTGCAGTCACCACCACGATGACTGCTGTGCA GAACAGCACTGGAGGGATGCACAGCAATCATCGTGGTGATGA GTGTACTGTGGGCTTCGGAGATCACGCCACTGCTGCCGCCCGC TGCCCGCCACCATCTTC (서열번호: 191)
TIGIT	miR-19	CCAATAATTCAAGCCAAGCAAGTATATAGGTGTTTTAATAGTTT TTGTTTGCAGTCCTCTGATCTGCACAGCAGTTCGTGGTACAAGA AGAATGTAGTACCACGATGACTGCTGTGCAGATTGGTGGCCTG CTATTTCCTTCAAATGAATGATTTTTACTAATTTTGTGTACTTTTA TTGTG (서열번호: 192)
TIGIT	miR-1915	CGGACCACGGTGTCCCCTTCTCTCCAGCTGGGGGTCTCGGGTCC TGGCGCTGAGAGGCCGCACCACGATGACTGCTGTGCAGAGTGC ACCCGTGTCTGCCAATAGCTGTAATCGTGGGCGGCCCTAGCGA CCTGCGGCGGCGCCGGGAAAGCCCTGCCTCTGCAGCGGGTCCC AGGGGTC (서열번호: 193)
TIGIT	miR-206	GATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGG ATGACACTGCTTCCCGAGGCAGTCGTTGACTGTGGACTTATATA TGGATTACTTTGCTATATCGTTCACGGTCAGCGACTGTTTCGGC AAGTGCCTCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGG TTTGGTGACCTT (서열번호: 194)
TIGIT	miR-204	AGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGC GTACCCATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACTATC GTTCACGGTCAGCGACTGGAGAATATATGAAGGCAGTGCTGAA CGTGAACGATCGTTCAATTGTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCA TTGCACCATCATCAAATGCATTGGGATAACCATGAC (서열번호: 195)
TIGIT	miR-22	CATTTTCCCTCCCTTTCCCTTAGGAGCCTGTTCCTCTCACGCCCTC ACCTGGCTGAGCCGCATAGTCGCTGACTTGAACAGATATATGTC CTGACCCAGCTATATCGTTCACGGTCAGCGACTGTGCCCTCTGC CCCTGGCTTCGAGGAGGAGGAGGAGCTGCTTTCCCCATCATCT GGAAGGTG (서열번호: 196)
TIGIT	miR-142	GGAGTCAGGAGGCCTGGGCAGCCTGAAGAGTACACGCCGACG GACAGACAGACAGTGCAGTCACCTATCGTTCACGGTCAGCGAC TAACAGCACTGGAGGGTGTCGCTGACAGTGAACGATAGATGA GTGTACTGTGGGCTTCGGAGATCACGCCACTGCTGCCGCCCGC TGCCCGCCACCATCTTC

[0895]

비-자연 발생 프리-miRNA 서열을 암호화하는 핵산 서열		
miRNA 표적	암호화된 프리-miRNA(들)	DNA 서열
		(서열번호: 197)
TIGIT	miR-16	cttcTGAAGAAAATATATTTCTTTTTATTCATAGCTCTTATGATAG CAATGTCAGCAGTGCCTTATCGTTCACGGTCAGCGACTGTTAAG ATTCTAAAATTATCTGTCGCTGAGCGCTGAACGATGAAGTAAG GTTGACCATACTCTACAGTTGTGTTTTAATGTATATTAATGTTAC TAATGTGTTTT (서열번호: 198)
TIGIT	miR-206	GATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGG ATGACACTGCTTCCCGAGGACTACTTCAATGTCCTGACCTTATAT GGATTACTTTGCTATAACTCAGGACATTGAAGTAGTTTTCGGCA AGTGCCTCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGGT TTGGTGACCTT (서열번호: 199)
TIGIT	miR-204	AGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGC GTACCCATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACTAAC TCAGGACATTGAAGTAGTGAGAATATATGAAGGACTATTCAGA GTCCTGAGTTCGTTCAATTGTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCA TTGCACCATCATCAAATGCATTGGGATAACCATGAC (서열번호: 200)
TIGIT	miR-21	TGTCTGCTTGTTTTGCCTACCATCGTGACATCTCCATGGCTGTAC CACCTTGTCGGGTAACTCAGGACATTGAAGTAGTCTGTTGAATC TCATGGCTACTCCAATGCCTGAGTTGTCTGACATTTTGGTATCTT TCATCTGACCATCCATATCCAATGTTCTCATTTAAACA (서열번호: 201)
TIGIT	miR-494	CAGTTCTGTTTTGATTTTTTTTGTTTGTTTTTTGATCAGTGCTAAT CTTCGATACTCGAAGGAACTACTGTAATGTCTGACGTTTCTTTAT TTATGATAACTCAGGACATTGAAGTAGTTTTTTTAGTATCAAATC CCACCCTGGAGGCACTTCCTGTTCCTGATGCAGCCTTCAGGGAG G (서열번호: 202)
TIGIT	miR-19	CCAATAATTCAAGCCAAGCAAGTATATAGGTGTTTTAATAGTTT TTGTTTGCAGTCCTCTGGACTACTTCAATGTTGAGTTTACAAGA AGAATGTAGTTAACTCAGGACATTGAAGTAGTCTGGTGGCCTG CTATTTCCTTCAAATGAATGATTTTTACTAATTTTGTGTACTTTTA TTGTG (서열번호: 203)
TIGIT	miR-1915	CGGACCACGGTGTCCCCTTCTCTCCAGCTGGGGGTCTCGGGTCC TGGCGCTGAGAGGCCGCAGATCCACGTTACTCACCCTAGGTGC ACCCGTGCTAGGCAGTGAGCAAAGTGGATCGCGGCCCTAGCGA CCTGCGGCGGCGCCGGGAAAGCCCTGCCTCTGCAGCGGGTCCC

[0896]

비-자연 발생 프리-miRNA 서열을 암호화하는 핵산 서열		
miRNA 표적	암호화된 프리-miRNA(들)	DNA 서열
		AGGGGTC (서열번호: 204)
TIGIT	miR-204	AGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGC GTACCCATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACAGAT CCACGTTACTCACCCTAGGAGAATATATGAAGGCTAGGTGAGA AACGTGGATCGGTTCAATTGTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCA TTGCACCATCATCAAATGCATTGGGATAACCATGAC (서열번호: 205)
TIGIT	miR-206	GATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGG ATGACACTGCTTCCCGAGGCTAGGGTGAGTAACGTGGCCTCTT ATGGATTACTTTGCTAAGATCCACGTTACTCACCCTAGTTTCGGC AAGTGCCTCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGG TTTGGTGACCTT (서열번호: 206)
TIGIT	miR-21	TGTCTGCTTGTTTTGCCTACCATCGTGACATCTCCATGGCTGTAC CACCTTGTCGGGAGATCCACGTTACTCACCCTAGCTGTTGAATC TCATGGTAGGGCGAGTACGTGGATCGTCTGACATTTTGGTATCT TTCATCTGACCATCCATATCCAATGTTCTCATTTAAACA (서열번호: 207)
TIGIT	miR-22	CATTTTCCCTCCCTTTCCCTTAGGAGCCTGTTCCTCTCACGCCCTC ACCTGGCTGAGCCGCACTAGGGTGAGTACGTGGCATCTTATGT CCTGACCCAGCTAAGATCCACGTTACTCACCCTAGTGCCCTCTG CCCCTGGCTTCGAGGAGGAGGAGGAGCTGCTTTCCCCATCATC TGGAAGGTG (서열번호: 208)
TIM3	miR204	AGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGC GTACCCATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACCATT ATGCCTGGGATTTGGATCGAGAATATATGAAGGGATCAGATCG CAGGCATAATTGTTCAATTGTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCA TTGCACCATCATCAAATGCATTGGGATAACCATGAC (서열번호: 209)
TIM3	miR150	AGGGACTGGGCCCACGGGGAGGCAGCGTCCCCGAGGCAGCAG CGGCAGCGGCGGCTCCTCTCCCCATGGCCCTGCATTATGCCTGG GATTTGGATCCTGGGCTCAGACCTCCAAATCCACACATAGTGCA GGGACCTGGGGACCCCGGCACCGGCAGGCCCCAAGGGGTGAG GTGAGCGGGCATTGGGACCTCCCCTCCCTGTACTC (서열번호: 210)
TIM3	miR30a	CAGGTTAACCCAACAGAAGGCTAAAGAAGGTATATTGCTGTTG ACAGTGAGCGACCATTATGCCTGGGATTTGGATCCTGTGAAGC CACAGATGGGGATCCAGATCAGGCATAGTGGCTGCCTACTGCC

[0897]

비-자연 발생 프리-miRNA 서열을 암호화하는 핵산 서열		
miRNA 표적	암호화된 프리-miRNA(들)	DNA 서열
		TCGGACTTCAAGGGGCTACTTTAGGAGCAATTATCTTGTTTA (서열번호: 211)
TIM3	miR206	GATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGG ATGACACTGCTTCCCGAGGGATCCGGATCCTAGGTATCCATGTA TGGATTACTTTGCTACATTATGCCTGGGATTTGGATCTTTCGGC AAGTGCCTCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGG TTTGGTGACCTT (서열번호: 212)
TIM3	miR16	CTTCTGAAGAAAATATATTTCTTTTTATTCATAGCTCTTATGATA GCAATGTCAGCAGTGCCTCATTATGCCTGGGATTTGGATCTTAA GATTCTAAAATTATCTTCCGAATCACATGGCATAATGAAGTAAG GTTGACCATACTCTACAGTTGTGTTTTAATGTATATTAATGTTAC TAATGTGTTTT (서열번호: 213)
TIM3	miR17	TTAGCAGGAAAAAAGAGAACATCACCTTGTAAAACTGAAGATT GTGACCAGTCAGAATAATGTCATTATGCCTGGGATTTGGATCGT GATATGTGCATCGGCCAGAACCAAGGCATAAGTAGCATTATGG TGACAGCTGCCTCGGGAAGCCAAGTTGGGCTTTAAAGTGCAGG GCCTGCTGATGT (서열번호: 214)
TIM3	miR126	CCGGGGTCCTGTCTGCATCCAGCGCAGCATTCTGGAAGACGCC ACGCCTCCGCTGGCGACGGACTCCAAATCCCGTGCATAATCGCT GTGACACTTCAAACCATTATGCCTGGGATTTGGATCCCGTCCAC GGCACCGCATCGAAAACGCCGCTGAGACCTCAGCCTTGACCTC CCTCAGCGTGG (서열번호: 215)
TIM3	miR122	CAATGGTGGAATGTGGAGGTGAAGTTAACACCTTCGTGGCTAC AGAGTTTCCTTAGCAGAGCTGCATTATGCCTGGGATTTGGATCT GTCTAAACTATGATTCGAATCCAAGGCATATGGTAGCTACTGCT AGGCAATCCTTCCCTCGATAAATGTCTTGGCATCGTTTGCTTTGA GCAAGAAGGTTCATCTGATATCAGTCTTCTCAATCT (서열번호: 216)
TIM3	miR214	ACAGGCTGATTGTATCTGTCTATGAGCAAAGGAAACCTGAAGG AACCAAGGGCCTGGCTGGACAGAGTTGTCATGTGATGATGAAA GGACAGTGAATTAGCAGAACATCCGCTCACCTGTTAATTCACAT CCCTTTCATCAGCACATGACAACCCAGCCTGAATGACAACCAGC CATTGAAAGAAAGCAGCCCTCACACCATAGCATCTA (서열번호: 217)
TIM3	miR29b1	GGGTTTATTGTAAGAGAGCATTATGAAGAAAAAAATAGATCAT AAAGCTTCTTCAGGACGATGGAAGGGTTGTGAACGTTAGATTT

[0898]

비-자연 발생 프리-miRNA 서열을 암호화하는 핵산 서열		
miRNA 표적	암호화된 프리-miRNA(들)	DNA 서열
		AAATAGTGATTGTCTAATTCACATCCCTTTCATCAGTCTTGGGG GAGACCAGCTGCGCTGCACTACCAACAGCAAAAGAAGTGAATG GGACAGCT (서열번호: 218)
TIM3	miR204	AGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGC GTACCCATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACTAATT CACATCCCTTTCATCAGGAGAATATATGAAGGCTGAGGAAGAG GTGTGAATTCGTTCAATTGTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCAT TGCACCATCATCAAATGCATTGGGATAACCATGAC (서열번호: 219)
TIM3	miR133a1	TTTACCAATGAAAAGCATTTAACTGTTTTGGATTCCAAACTAGC AGCACTACAATGCTTTGCTAGTGATGAATAGGCTGCGAATTATC GCCTCTTCAATGGATAATTCACATCCCTTTCATCAGTAGCTATGC ATTGATTACTACGGGACAACCAACGTTTTCATTTGTGAATATCA ATTACTTGCCA (서열번호: 220)
LAG3	miR30a	CAGGTTAACCCAACAGAAGGCTAAAGAAGGTATATTGCTGTTG ACAGTGAGCGACTAGTCGTTGGGTAAAGTCGCCACTGTGAAGC CACAGATGGGTGGTGACTTCTCAACGATTAGCTGCCTACTGCCT CGGACTTCAAGGGGCTACTTTAGGAGCAATTATCTTGTTTA (서열번호: 221)
LAG3	miR206	GATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGG ATGACACTGCTTCCCGAGGTGGCGATTTTACCCAATGCTCTATA TGGATTACTTTGCTATAGTCGTTGGGTAAAGTCGCCATTTCGGC AAGTGCCTCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGG TTTGGTGACCTT (서열번호: 222)
LAG3	miR204	AGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGC GTACCCATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACTAGT CGTTGGGTAAAGTCGCCAGAGAATATATGAAGGTGGCACTTTC CTCAACGACTCGTTCAATTGTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCA TTGCACCATCATCAAATGCATTGGGATAACCATGAC (서열번호: 223)
LAG3	miR150	AGGGACTGGGCCCACGGGGAGGCAGCGTCCCCGAGGCAGCAG CGGCAGCGGCGGCTCCTCTCCCCATGGCCCTGTAGTCGTTGGG TAAAGTCGCCACTGGGCTCAGACCGCGACTTACCACACGACTAC AGGGACCTGGGGACCCCGGCACCGGCAGGCCCCAAGGGGTGA GGTGAGCGGGCATTGGGACCTCCCCTCCCTGTACTC (서열번호: 224)
LAG3	miR17	TTAGCAGGAAAAAAGAGAACATCACCTTGTAAAACTGAAGATT

[0899]

비-자연 발생 프리-miRNA 서열을 암호화하는 핵산 서열		
miRNA 표적	암호화된 프리-miRNA(들)	DNA 서열
		GTGACCAGTCAGAATAATGTGTTGCTTTCCGCTAAGTGGTGAGT GATATGTGCATCTCCCACTCAGAGGAAAGCACTAGCATTATGGT GACAGCTGCCTCGGGAAGCCAAGTTGGGCTTTAAAGTGCAGGG CCTGCTGATGT (서열번호: 225)
LAG3	miR122	CAATGGTGGAATGTGGAGGTGAAGTTAACACCTTCGTGGCTAC AGAGTTTCCTTAGCAGAGCTGGTTGCTTTCCGCTAAGTGGTGAT GTCTAAACTATTCACCACTTAGAGGAAAGCCTCTAGCTACTGCT AGGCAATCCTTCCCTCGATAAATGTCTTGGCATCGTTTGCTTTGA GCAAGAAGGTTCATCTGATATCAGTCTTCTCAATCT (서열번호: 226)
LAG3	miR126	CCGGGGTCCTGTCTGCATCCAGCGCAGCATTCTGGAAGACGCC ACGCCTCCGCTGGCGACGGGAACCACTTAGCGCGAAGCAAGGC TGTGACACTTCAAACGTTGCTTTCCGCTAAGTGGTGACCGTCCA CGGCACCGCATCGAAAACGCCGCTGAGACCTCAGCCTTGACCT CCCTCAGCGTGG (서열번호: 227)
GITR	miR30a	CAGGTTAACCCAACAGAAGGCTAAAGAAGGTATATTGCTGTTG ACAGTGAGCGACTTTGCAGTGGCCTTCGTGGCCCCTGTGAAGC CACAGATGGGGGGTCACGAGCCACTGCGAAGCTGCCTACTGCC TCGGACTTCAAGGGGCTACTTTAGGAGCAATTATCTTGTTTA (서열번호: 228)
GITR	miR206	GATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGG ATGACACTGCTTCCCGAGGGGGCTATGAAGGCCATTGAGAAAT ATGGATTACTTTGCTATTTGCAGTGGCCTTCGTAGCCCTTTCGGC AAGTGCCTCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGG TTTGGTGACCTT (서열번호: 229)
GITR	miR17	TTAGCAGGAAAAAAGAGAACATCACCTTGTAAAACTGAAGATT GTGACCAGTCAGAATAATGTTTTGCAGTGGCCTTCGTGGCCCGT GATATGTGCATCGGTCACGTAGACTACTGCACTCGCATTATGGT GACAGCTGCCTCGGGAAGCCAAGTTGGGCTTTAAAGTGCAGGG CCTGCTGATGT (서열번호: 230)
GITR	miR122	CAATGGTGGAATGTGGAGGTGAAGTTAACACCTTCGTGGCTAC AGAGTTTCCTTAGCAGAGCTGTTTGCAGTGGCCTTCGTGGCCCT GTCTAAACTATGGGTCACGAAGACCACTGCCCATAGCTACTGCT AGGCAATCCTTCCCTCGATAAATGTCTTGGCATCGTTTGCTTTGA GCAAGAAGGTTCATCTGATATCAGTCTTCTCAATCT (서열번호: 231)

[0900]

비-자연 발생 프리-miRNA 서열을 암호화하는 핵산 서열		
miRNA 표적	암호화된 프리-miRNA(들)	DNA 서열
GITR	miR150	AGGGACTGGGCCCACGGGGAGGCAGCGTCCCCGAGGCAGCAG CGGCAGCGGCGGCTCCTCTCCCCATGGCCCTGAGCCTCCCGTCC TAAGACCCCACTGGGCTCAGACAGGGTCTTGGAAAGGAGGCTC AGGGACCTGGGGACCCCGGCACCGGCAGGCCCCAAGGGGTGA GGTGAGCGGGCATTGGGACCTCCCCTCCCTGTACTC (서열번호: 232)
GITR	miR29	GGGTTTATTGTAAGAGAGCATTATGAAGAAAAAAATAGATCAT AAAGCTTCTTCAGGGTGGGTCTTAGGTCGGGAGCTGCTGATTT AAATAGTGATTGTCAGCCTCCCGTCCTAAGACCCCACCTTGGGG GAGACCAGCTGCGCTGCACTACCAACAGCAAAAGAAGTGAATG GGACAGCT (서열번호: 233)
GITR	miR181a1	TCTCCCATCCCCTTCAGATACTTACAGATACTGTAAAGTGAGTA GAATTCTGAGTTTTGAGGTTGCTTCAGTGAGCCTCCCGTCCTAA GACCCCACTTGGAATTAAAATCAAGTGGGTCTTGACGGGTGGC ACCCTATGGCTAACCATCATCTACTCCATGGTGCTCAGAATTCG CTGAAGACAGGAAACCAAAGGTGGACACACCAGG (서열번호: 234)
TIGIT	miR206	GATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGG ATGACACTGCTTCCCGAGGCCAGGGTGAGTAACGTGGCCTCTT ATGGATTACTTTGCTAAGATCCACGTTACTCACCCTGGTTTCGG CAAGTGCCTCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAG GTTTGGTGACCTT (서열번호: 235)
TIGIT	miR30a	CAGGTTAACCCAACAGAAGGCTAAAGAAGGTATATTGCTGTTG ACAGTGAGCGACAGATCCACGTTACTCACCCAAGCTGTGAAGC CACAGATGGGCTTGGGTGAGACGTGGATCTGCTGCCTACTGCC TCGGACTTCAAGGGGCTACTTTAGGAGCAATTATCTTGTTTA (서열번호: 236)
TIGIT	miR133a1	TTTACCAATGAAAAGCATTTAACTGTTTTGGATTCCAAACTAGC AGCACTACAATGCTTTGCTAGAGGGGTGTATACCGCGGATCTTC GCCTCTTCAATGGAAGATCCACGTTACTCACCCCTGTAGCTATG CATTGATTACTACGGGACAACCAACGTTTTCATTTGTGAATATC AATTACTTGCCA (서열번호: 237)
TIGIT	miR122	CAATGGTGGAATGTGGAGGTGAAGTTAACACCTTCGTGGCTAC AGAGTTTCCTTAGCAGAGCTGAGATCCACGTTACTCACCCTTGT GTCTAAACTATCAAGGGTGAGTCACGTGGAGATTAGCTACTGC TAGGCAATCCTTCCCTCGATAAATGTCTTGGCATCGTTTGCTTTG AGCAAGAAGGTTCATCTGATATCAGTCTTCTCAATCT

[0901]

비-자연 발생 프리-miRNA 서열을 암호화하는 핵산 서열		
miRNA 표적	암호화된 프리-miRNA(들)	DNA 서열
		(서열번호: 238)
TIGIT	miR29b1	GGGTTTATTGTAAGAGAGCATTATGAAGAAAAAAATAGATCATAAAGCTTCTTCAGGAAAGATCCACGTTACTCACCCTTAGATTTAAATAGTGATTGTCTAGGTGAGTTACGTGGATCTGTTCTTGGGGGAGACCAGCTGCGCTGCACTACCAACAGCAAAAGAAGTGAATGGGACAGCT (서열번호: 239)
TIGIT	miR214	ACAGGCTGATTGTATCTGTCTATGAGCAAAGGAAACCTGAAGGAACCAAGGGCCTGGCTGGACAGAGTTGTCATGTGTCAGATCCACGTTACTCACCCTGCAGAACATCCGCTCACCTGTAGGGTGAGACTCGTGGATCTGTCACATGACAACCCAGCCTGAATGACAACCAGCCATTGAAAGAAAGCAGCCCTCACACCATAGCATCTA (서열번호: 240)
PD1	miR30a	CAGGTTAACCCAACAGAAGGCTAAAGAAGGTATATTGCTGTTGACAGTGAGCGACTTCAGGAATGGGTTCCAAGGAGCTGTGAAGCCACAGATGGGCTCCTTGGACCATTCCTGAAGCTGCCTACTGCCTCGGACTTCAAGGGGCTACTTTAGGAGCAATTATCTTGTTTA (서열번호: 241)
PD1	miR412	GTCTTGGAGGCTGGGGCACCTCGGGGAAGGACGCCGGCATCAGCACCATTCTGGGGTACGGGGATGGATTCAGGAATGGGTTCCAAGGAATTGTTTCTAATGTCCTGAAGCCATTCATGGAGCCGTCCGTATCCGCTGCAGCCTGTGGGGCCTGCGGGCCGGGGAGCCGATCGCGCTTCAGCTCAGCGCCT (서열번호: 242)
PD1	miR17	TTAGCAGGAAAAAAGAGAACATCACCTTGTAAAACTGAAGATTGTGACCAGTCAGAATAATGTTTCAGGAATGGGTTCCAAGGAAGTGATATGTGCATCTTCTTGGTACACGTTCCTGCTCACATTATGGTGACAGCTGCCTCGGGAAGCCAAGTTGGGCTTTAAAGTGCAGGGCCTGCTGATGT (서열번호: 243)
PD1	miR122	CAATGGTGGAATGTGGAGGTGAAGTTAACACCTTCGTGGCTACAGAGTTTCCTTAGCAGAGCTGTTCAGGAATGGGTTCCAAGGAGTGTCTAAACTATCTCCTTGGAACACATTCCTACATAGCTACTGCTAGGCAATCCTTCCCTCGATAAATGTCTTGGCATCGTTTGCTTTGAGCAAGAAGGTTCATCTGATATCAGTCTTCTCAATCT (서열번호: 244)
PD1	miR150	AGGGACTGGGCCCACGGGGAGGCAGCGTCCCCGAGGCAGCAGCGGCAGCGGCGGCTCCTCTCCCCATGGCCCTGTATAATATAATAGAACCACAGGCTGGGCTCAGACGTGTGGTTTATCCTGTTGTACAGGGACCTGGGGACCCCGGCACCGGCAGGCCCCAAGGGGTGA

[0902]

비-자연 발생 프리-miRNA 서열을 암호화하는 핵산 서열		
miRNA 표적	암호화된 프리-miRNA(들)	DNA 서열
		GGTGAGCGGGCATTGGGACCTCCCCTCCCTGTACTC (서열번호: 245)
PD1	miR486	TGTGGTGCTGGGGGCTTCAGCGGCCGGCTCTGATCTCCATCCTC CCTGGGGCATATAATATAATAGAACCACAGGGCCCTTCATGCTG CCCAGCTTGTGGTTCTATTATGTTATAACTCGGGGTGGGAGTCA GCAGGAGGTGAGGGGGCATGGTGGCCCCAGTGCAGC (서열번호: 246)
PD1	miR206	GATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGG ATGACACTGCTTCCCGAGGCGTGCTGAACTGGTATCGAAATGT ATGGATTACTTTGCTACATGCGGTACCAGTTTAGCACGTTTCGG CAAGTGCCTCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAG GTTTGGTGACCTT (서열번호: 247)
PD1	miR122	CAATGGTGGAATGTGGAGGTGAAGTTAACACCTTCGTGGCTAC AGAGTTTCCTTAGCAGAGCTGCATGCGGTACCAGTTTAGCACGT GTCTAAACTATCGTGCTAGACTTGTACTGTCAGTAGCTACTGCT AGGCAATCCTTCCCTCGATAAATGTCTTGGCATCGTTTGCTTTGA GCAAGAAGGTTCATCTGATATCAGTCTTCTCAATCT (서열번호: 248)
PD1	miR30a	CAGGTTAACCCAACAGAAGGCTAAAGAAGGTATATTGCTGTTG ACAGTGAGCGACCATGCGGTACCAGTTTAGCACGCTGTGAAGC CACAGATGGGCGTGCTAGAGGTGTCGCATGGCTGCCTACTGCC TCGGACTTCAAGGGGCTACTTTAGGAGCAATTATCTTGTTTA (서열번호: 249)
CTLA4	miR206	GATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGG ATGACACTGCTTCCCGAGGCAGCGAGGGAGAAGATTACCATTT ATGGATTACTTTGCTAAATATAGTCTTCTCCCTCGCTGTTTCGGC AAGTGCCTCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGG TTTGGTGACCTT (서열번호: 250)
CTLA4	miR26a	TGAAGCCACAGGAGCCAAGAGCAGGAGGACCAAGGCCCTGGC GAAGGCCGTGGCCTCGAATATAGTCTTCTCCCTCGCTTGTGCAG GTCCCAATGGAGCGAGGGATAGGACTATACTCGGGGACGCGG GCCTGGACGCCGGCATCCGGGCTCAGGACCCCCCTCTCTGCCA GAGGC (서열번호: 251)
CTLA4	miR30a	CAGGTTAACCCAACAGAAGGCTAAAGAAGGTATATTGCTGTTG ACAGTGAGCGACAATATAGTCTTCTCCCTCGCTGCTGTGAAGCC ACAGATGGGCAGTGAGGGAAGACTATGTTGCTGCCTACTGCCT CGGACTTCAAGGGGCTACTTTAGGAGCAATTATCTTGTTTA

[0903]

비-자연 발생 프리-miRNA 서열을 암호화하는 핵산 서열		
miRNA 표적	암호화된 프리-miRNA(들)	DNA 서열
		(서열번호: 252)
PIK3IP1	miR206	GATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGG ATGACACTGCTTCCCGAGGCCGGTTGAACATTGGTTGCCTCATA TGGATTACTTTGCTATGAACGACCAGTGTTTAACCGGTTTCGGC AAGTGCCTCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGG TTTGGTGACCTT (서열번호: 253)
PIK3IP1	miR126	CCGGGGTCCTGTCTGCATCCAGCGCAGCATTCTGGAAGACGCC ACGCCTCCGCTGGCGACGGGACGGATGAACTTAGAGGAGACG CTGTGACACTTCAAACTTCTCCTTGGAGTTCATCCGCGCCGTCCA CGGCACCGCATCGAAAACGCCGCTGAGACCTCAGCCTTGACCT CCCTCAGCGTGG (서열번호: 254)
PIK3IP1	miR30a	CAGGTTAACCCAACAGAAGGCTAAAGAAGGTATATTGCTGTTG ACAGTGAGCGACTTCTCCTTGGAGTTCATCCGCGCTGTGAAGCC ACAGATGGGCGCGGATGATCCAAGGAGGAGCTGCCTACTGCCT CGGACTTCAAGGGGCTACTTTAGGAGCAATTATCTTGTTTA (서열번호: 255)
TCRa3'UTR	miR150	AGGGACTGGGCCCACGGGGAGGCAGCGTCCCCGAGGCAGCAG CGGCAGCGGCGGCTCCTCTCCCCATGGCCCTGATACACATCAGA ATCCTTACTGCTGGGCTCAGACCGTAAGGATCTCCTGTGTATCA GGGACCTGGGGACCCCGGCACCGGCAGGCCCCAAGGGGTGAG GCGAGCGGGCATTGGGACCTCCCCTCCCTGTACTC (서열번호: 256)
TCRa3'UTR	miR204	AGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGC GTACCCATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACATAC ACATCAGAATCCTTACTTGAGAATATATGAAGGAGGTAGGATA CTGATGTGTACGTTCAATTGTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCA TTGCACCATCATCAAATGCATTGGGATAACCATGAC (서열번호: 257)
TCRa3'UTR	miR206	GATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGG ATGACACTGCTTCCCGAGGCGGTAAGGATTCTGATGTAATATTA TGGATTACTTTGCTAATACACATCAGAATCCTTACTGTTTCGGCA AGTGCCTCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGGT TTGGTGACCTT (서열번호: 258)
TCRa3'UTR	miR26a	TGAAGCCACAGGAGCCAAGAGCAGGAGGACCAAGGCCCTGGC GAAGGCCGTGGCCTCGATACACATCAGAATCCTTACTTGTGCAG GTCCCAATGGAGTAAGGATCCTGATGTGTCTCGGGGACGCGGG CCTGGACGCCGGCATCCGGGCTCAGGACCCCCCTCTCTGCCAG

[0904]

비-자연 발생 프리-miRNA 서열을 암호화하는 핵산 서열		
miRNA 표적	암호화된 프리-miRNA(들)	DNA 서열
		AGGC (서열번호: 259)
TCRa3'UTR	miR150	AGGGACTGGGCCCACGGGGAGGCAGCGTCCCCGAGGCAGCAG CGGCAGCGGCGGCTCCTCTCCCCATGGCCCTGTTGTTGAAGGC GTTTGCACATGCTGGGCTCAGACCTGTGCAATGCGATCAATAG CAGGGACCTGGGGACCCCGGCACCGGCAGGCCCCAAGGGGTG AGGCGAGCGGGCATTGGGACCTCCCCTCCCTGTACTC (서열번호: 260)
TCRa3'UTR	miR16	CTTCTGAAGAAAATATATTTCTTTTTATTCATAGCTCTTATGATA GCAATGTCAGCAGTGCCTTTGTTGAAGGCGTTTGCACATGTTAA GATTCTAAAATTATCTTGTGCGGAAGCACTTCAATAAAAGTAAG GTTGACCATACTCTACAGTTGTGTTTTAATGTATATTAATGTTAC TAATGTGTTTT (서열번호: 261)
TCRa3'UTR	miR206	GATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGG ATGACACTGCTTCCCGAGGCGTGTGTGAACGCCTTCACATAATA TGGATTACTTTGCTATTGTTGAAGGCGTTTGCACATGTTTCGGC AAGTGCCTCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGG TTTGGTGACCTT (서열번호: 262)
TCRa3'UTR	miR26a	TGAAGCCACAGGAGCCAAGAGCAGGAGGACCAAGGCCCTGGC GAAGGCCGTGGCCTCGTTGTTGAAGGCGTTTGCACATTGTGCA GGTCCCAATGGGTGTGCAAAGGTCTTCAATCACGGGGACGCGG GCCTGGACGCCGGCATCCGGGCTCAGGACCCCCCTCTCTGCCA GAGGC (서열번호: 263)

[0905]

비-자연 발생 miRNA 서열 (2 개 이상의 프리-miRNA)		
miRNA 표적	miRNA 백본	DNA 서열
PD1	miR204 + miR206	AGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGCGTACCC ATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACTTCAGGAATGGGTTCC AAGGATGAGAATATATGAAGGATCCTGGAAGCTATTCCTGACGTTCAATT GTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCATTGCACCATCATCAAATGCATTGGG ATAACCATGACGATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTT CTGGATGACACTGCTTCCCGAGGCCTGTGGTTCTGTTATATCCATATATG GATTACTTTGCTATATAATATAATAGAACCACAGGTTTCGGCAAGTGCCT CCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGGTTTGGTGACCTT (서열번호: 267)
PD1 + TIGIT	miR204 + miR150	AGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGCGTACCC ATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACTTCAGGAATGGGTTCC AAGGATGAGAATATATGAAGGATCCTGGAAGCTATTCCTGACGTTCAATT GTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCATTGCACCATCATCAAATGCATTGGG ATAACCATGACAGGGACTGGGCCCACGGGGAGGCAGCGTCCCCGAGGC AGCAGCGGCAGCGGCGGCTCCTCTCCCCATGGCCCTGAGATCCACGTTA CTCACCCGTGCTGGGCTCAGACCCGGGTGATAATATGGATCTCAGGGAC CTGGGGACCCCGGCACCGGCAGGCCCCAAGGGGTGAGGTGAGCGGGCA TTGGGACCTCCCCTCCCTGTACTC (서열번호: 268)
PD1 + TIGIT	miR206 + miR150	GATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGGATGACA CTGCTTCCCGAGGCCTGTGGTTCTGTTATATCCATATATGGATTACTTTGC TATATAATATAATAGAACCACAGGTTTCGGCAAGTGCCTCCTCGCTGGCC CCAGGGTACCACCCGGAGCACAGGTTTGGTGACCTTAGGGACTGGGCCC ACGGGGAGGCAGCGTCCCCGAGGCAGCAGCGGCAGCGGCGGCTCCTCT CCCCATGGCCCTGAGATCCACGTTACTCACCCGTGCTGGGCTCAGACCCG GGTGATAATATGGATCTCAGGGACCTGGGGACCCCGGCACCGGCAGGC CCCAAGGGGTGAGGTGAGCGGGCATTGGGACCTCCCCTCCCTGTACTC (서열번호: 269)
TIGIT + PD1	miR17 + miR204	TTAGCAGGAAAAAAGAGAACATCACCTTGTAAAACTGAAGATTGTGACC AGTCAGAATAATGTAGATCCACGTTACTCACCCTAGTGATATGTGCATCT AGGGTGTGTCATGTGGATGAAGCATTATGGTGACAGCTGCCTCGGGAAG CCAAGTTGGGCTTTAAAGTGCAGGGCCTGCTGATGTAGGAGGGTGGGG

[0906]

비-자연 발생 miRNA 서열 (2 개 이상의 프리-miRNA)		
miRNA 표적	miRNA 백본	DNA 서열
		GTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGCGTACCCATGGCTACAGTCT TTCTTCATGTGACTCGTGGACTTCAGGAATGGGTTCCAAGGATGAGAATA TATGAAGGATCCTGGAAGCTATTCCTGACGTTCAATTGTCATCACTGGCA TCTTTTTTGATCATTGCACCATCATCAAATGCATTGGGATAACCATGAC (서열번호: 270)
TIGIT + PD1	miR17 + miR206	TTAGCAGGAAAAAAGAGAACATCACCTTGTAAAACTGAAGATTGTGACC AGTCAGAATAATGTAGATCCACGTTACTCACCCTAGTGATATGTGCATCT AGGGTGTGTCATGTGGATGAAGCATTATGGTGACAGCTGCCTCGGGAAG CCAAGTTGGGCTTTAAAGTGCAGGGCCTGCTGATGTGATGCTACAAGTG GCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGGATGACACTGCTTCCCGAGGC CTGTGGTTCTGTTATATCCATATATGGATTACTTTGCTATATAATATAATA GAACCACAGGTTTCGGCAAGTGCCTCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCC GGAGCACAGGTTTGGTGACCTT (서열번호: 271)
TIGIT + PD1	miR204 + miR206	AGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGCGTACCC ATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACAGATCCACGTTACTCAC CCCCTGAGAATATATGAAGGAGGGGTGAGAAGCGTGGATCCGTTCAATT GTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCATTGCACCATCATCAAATGCATTGGG ATAACCATGACGATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTT CTGGATGACACTGCTTCCCGAGGCCTGTGGTTCTGTTATATCCATATATG GATTACTTTGCTATATAATATAATAGAACCACAGGTTTCGGCAAGTGCCT CCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGGTTTGGTGACCTT (서열번호: 272)
TIGIT + PD1	miR150 + miR204	AGGGACTGGGCCCACGGGGAGGCAGCGTCCCCGAGGCAGCAGCGGCA GCGGCGGCTCCTCTCCCCATGGCCCTGAGATCCACGTTACTCACCCGTGC TGGGCTCAGACCCGGGTGATAATATGGATCTCAGGGACCTGGGGACCCC GGCACCGGCAGGCCCCAAGGGGTGAGGTGAGCGGGCATTGGGACCTCC CCTCCCTGTACTCAGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCT GATCGCGTACCCATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACTTCA GGAATGGGTTCCAAGGATGAGAATATATGAAGGATCCTGGAAGCTATTC CTGACGTTCAATTGTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCATTGCACCATCAT CAAATGCATTGGGATAACCATGAC

비-자연 발생 miRNA 서열 (2 개 이상의 프리-miRNA)		
miRNA 표적	miRNA 백본	DNA 서열
		(서열번호: 273)
TIGIT + PD1	miR150 + miR206	AGGGACTGGGCCCACGGGGAGGCAGCGTCCCCGAGGCAGCAGCGGCA GCGGCGGCTCCTCTCCCCATGGCCCTGAGATCCACGTTACTCACCCGTGC TGGGCTCAGACCCGGGTGATAATATGGATCTCAGGGACCTGGGGACCCC GGCACCGGCAGGCCCCAAGGGGTGAGGTGAGCGGGCATTGGGACCTCC CCTCCCTGTACTCGATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGC TTCTGGATGACACTGCTTCCCGAGGCCTGTGGTTCTGTTATATCCATATAT GGATTACTTTGCTATATAATATAATAGAACCACAGGTTTCGGCAAGTGCC TCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGGTTTGGTGACCTT (서열번호: 274)
TIGIT+PD1+ PD1	miR17+miR204 +miR206	TTAGCAGGAAAAAAGAGAACATCACCTTGTAAAACTGAAGATTGTGACC AGTCAGAATAATGTAGATCCACGTTACTCACCCTAGTGATATGTGCATCT AGGGTGTGTCATGTGGATGAAGCATTATGGTGACAGCTGCCTCGGGAAG CCAAGTTGGGCTTTAAAGTGCAGGGCCTGCTGATGTAGGAGGGTGGGG GTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGCGTACCCATGGCTACAGTCT TTCTTCATGTGACTCGTGGACTTCAGGAATGGGTTCCAAGGATGAGAATA TATGAAGGATCCTGGAAGCTATTCCTGACGTTCAATTGTCATCACTGGCA TCTTTTTTGATCATTGCACCATCATCAAATGCATTGGGATAACCATGACGA TGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGGATGACACTG CTTCCCGAGGCCTGTGGTTCTGTTATATCCATATATGGATTACTTTGCTAT ATAATATAATAGAACCACAGGTTTCGGCAAGTGCCTCCTCGCTGGCCCCA GGGTACCACCCGGAGCACAGGTTTGGTGACCTT (서열번호: 275)
TIGIT+PD1+ PD1	miR17+miR204 +miR206 추가 간격 1	TTAGGATGAGTTGAGATCCCAGTGATCTTCTCGCTAAGAGTTTCCTGCCT GGGCAAGGAGGAAATTAGCAGGAAAAAAGAGAACATCACCTTGTAAAA CTGAAGATTGTGACCAGTCAGAATAATGTAGATCCACGTTACTCACCCTA GTGATATGTGCATCTAGGGTGTGTCATGTGGATGAAGCATTATGGTGAC AGCTGCCTCGGGAAGCCAAGTTGGGCTTTAAAGTGCAGGGCCTGCTGAT GTAGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGCGTAC CCATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACTTCAGGAATGGGTT CCAAGGATGAGAATATATGAAGGATCCTGGAAGCTATTCCTGACGTTCA ATTGTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCATTGCACCATCATCAAATGCATT GGGATAACCATGACGATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCT GCTTCTGGATGACACTGCTTCCCGAGGCCTGTGGTTCTGTTATATCCATAT

[0907]

[0908]

비-자연 발생 miRNA 서열 (2 개 이상의 프리-miRNA)		
miRNA 표적	miRNA 백본	DNA 서열
		ATGGATTACTTTGCTATATAATATAATAGAACCACAGGTTTCGGCAAGTG CCTCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGGTTTGGTGACCTT CTTCCTCATCAGGGCTTTGTGCCAGCAAATGACTCCCTCACCAAGGAAGC AAGAGCCTCTGAATCCCATCTGGGCTCTTCCTGAACACCCCTATCTCCCCC TCT (서열번호: 276)
TIGIT+PD1+ PD1	miR17+miR204 +miR206 추가 간격 2	TTAGGGATTATGCTGAATTTGTATGGTTTATAGTTGTTAGAGTTTGAGGT GTTAATTCTAATTATCTATTTCAAATTTTAGCAGGAAAAAAGAGAACATC ACCTTGTAAAACTGAAGATTGTGACCAGTCAGAATAATGTAGATCCACGT TACTCACCCTAGTGATATGTGCATCTAGGGTGTGTCATGTGGATGAAGCA TTATGGTGACAGCTGCCTCGGGAAGCCAAGTTGGGCTTTAAAGTGCAGG GCCTGCTGATGTAGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCT GATCGCGTACCCATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACTTCA GGAATGGGTTCCAAGGATGAGAATATATGAAGGATCCTGGAAGCTATTC CTGACGTTCAATTGTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCATTGCACCATCAT CAAATGCATTGGGATAACCATGACGATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGA GATGCGGGCTGCTTCTGGATGACACTGCTTCCCGAGGCCTGTGGTTCTGT TATATCCATATATGGATTACTTTGCTATATAATATAATAGAACCACAGGTT TCGGCAAGTGCCTCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGGT TTGGTGACCTTCTTCCTCATCAGGGCTTTGTGCCAGCAAATGACTCCCTCA CCAAGGAAGCAAGAGCCTCTGAATCCCATCTGGGCTCTTCCTGAACACCC CTATCTCCCCCTCT (서열번호: 277)
PD1+PD1+ TIGIT	miR204+miR20 6+miR17	AGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGCGTACCC ATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACTTCAGGAATGGGTTCC AAGGATGAGAATATATGAAGGATCCTGGAAGCTATTCCTGACGTTCAATT GTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCATTGCACCATCATCAAATGCATTGGG ATAACCATGACGATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTT CTGGATGACACTGCTTCCCGAGGCCTGTGGTTCTGTTATATCCATATATG GATTACTTTGCTATATAATATAATAGAACCACAGGTTTCGGCAAGTGCCT CCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGGTTTGGTGACCTTTTA GCAGGAAAAAAGAGAACATCACCTTGTAAAACTGAAGATTGTGACCAGT CAGAATAATGTAGATCCACGTTACTCACCCTAGTGATATGTGCATCTAGG GTGTGTCATGTGGATGAAGCATTATGGTGACAGCTGCCTCGGGAAGCCA

비-자연 발생 miRNA 서열 (2 개 이상의 프리-miRNA)		
miRNA 표적	miRNA 백본	DNA 서열
		AGTTGGGCTTTAAAGTGCAGGGCCTGCTGATGT (서열번호: 278)
PD1+PD1+ TIGIT	miR204+miR206+miR17 추가 간격 1	TTAGGATGAGTTGAGATCCCAGTGATCTTCTCGCTAAGAGTTTCCTGCCT GGGCAAGGAGGAAAAGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTT CCTGATCGCGTACCCATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACTT CAGGAATGGGTTCCAAGGATGAGAATATATGAAGGATCCTGGAAGCTAT TCCTGACGTTCAATTGTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCATTGCACCATC ATCAAATGCATTGGGATAACCATGACGATGCTACAAGTGGCCCACTTCTG AGATGCGGGCTGCTTCTGGATGACACTGCTTCCCGAGGCCTGTGGTTCTG TTATATCCATATATGGATTACTTTGCTATATAATATAATAGAACCACAGGT TTCGGCAAGTGCCTCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGG TTTGGTGACCTTTTAGCAGGAAAAAAGAGAACATCACCTTGTAAAACTGA AGATTGTGACCAGTCAGAATAATGTAGATCCACGTTACTCACCCTAGTGA TATGTGCATCTAGGGTGTGTCATGTGGATGAAGCATTATGGTGACAGCT GCCTCGGGAAGCCAAGTTGGGCTTTAAAGTGCAGGGCCTGCTGATGTCT TCCTCATCAGGGCTTTGTGCCAGCAAATGACTCCCTCACCAAGGAAGCAA GAGCCTCTGAATCCCATCTGGGCTCTTCCTGAACACCCCTATCTCCCCCTC T (서열번호: 279)
PD1+PD1+ TIGIT	miR204+miR206+miR17 추가 간격 2	TGGAGAGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACCTCCTGATCAT GTACCCATAGGACAGGGTGATGGAAAGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAA GCAGAGGACTTCCTGATCGCGTACCCATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTG ACTCGTGGACTTCAGGAATGGGTTCCAAGGATGAGAATATATGAAGGAT CCTGGAAGCTATTCCTGACGTTCAATTGTCATCACTGGCATCTTTTTTGAT CATTGCACCATCATCAAATGCATTGGGATAACCATGACGATGCTACAAGT GGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGGATGACACTGCTTCCCGAG GCCTGTGGTTCTGTTATATCCATATATGGATTACTTTGCTATATAATATAA TAGAACCACAGGTTTCGGCAAGTGCCTCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCAC CCGGAGCACAGGTTTGGTGACCTTTTAGCAGGAAAAAAGAGAACATCAC CTTGTAAAACTGAAGATTGTGACCAGTCAGAATAATGTAGATCCACGTTA CTCACCCTAGTGATATGTGCATCTAGGGTGTGTCATGTGGATGAAGCATT ATGGTGACAGCTGCCTCGGGAAGCCAAGTTGGGCTTTAAAGTGCAGGGC CTGCTGATGTCTTCCTCATCAGGGCTTTGTGCCAGCAAATGACTCCCTCAC CAAGGAAGCAAGAGCCTCTGAATCCCATCTGGGCTCTTCCTGAACACCCC

[0909]

비-자연 발생 miRNA 서열 (2 개 이상의 프리-miRNA)		
miRNA 표적	miRNA 백본	DNA 서열
		TATCTCCCCCTCT (서열번호: 280)
PD1+CTLA4	miR204+miR26a	AGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGCGTACCC ATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACTTCAGGAATGGGTTCC AAGGATGAGAATATATGAAGGATCCTGGAAGCTATTCCTGACGTTCAATT GTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCATTGCACCATCATCAAATGCATTGGG ATAACCATGACTGAAGCCACAGGAGCCAAGAGCAGGAGGACCAAGGCC CTGGCGAAGGCCGTGGCCTCGAATATAGTCTTCTCCCTCGCTTGTGCAGG TCCCAATGGAGCGAGGGATAGGACTATACTCGGGGACGCGGGCCTGGA CGCCGGCATCCGGGCTCAGGACCCCCCTCTCTGCCAGAGGC (서열번호: 281)
PD1+PD1	miR204+miR206	AGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGCGTACCC ATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACTTCAGGAATGGGTTCC AAGGATGAGAATATATGAAGGATCCTGGAAGCTATTCCTGACGTTCAATT GTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCATTGCACCATCATCAAATGCATTGGG ATAACCATGACGATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTT CTGGATGACACTGCTTCCCGAGGCCTGTGGTTCTGTTATATCCATATATG GATTACTTTGCTATATAATATAATAGAACCACAGGTTTCGGCAAGTGCCT CCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGGTTTGGTGACCTT (서열번호: 282)
PD1+CTLA4	miR206+miR26a	GATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGGATGACA CTGCTTCCCGAGGCCTGTGGTTCTGTTATATCCATATATGGATTACTTTGC TATATAATATAATAGAACCACAGGTTTCGGCAAGTGCCTCCTCGCTGGCC CCAGGGTACCACCCGGAGCACAGGTTTGGTGACCTTTGAAGCCACAGGA GCCAAGAGCAGGAGGACCAAGGCCCTGGCGAAGGCCGTGGCCTCGAAT ATAGTCTTCTCCCTCGCTTGTGCAGGTCCCAATGGAGCGAGGGATAGGA CTATACTCGGGGACGCGGGCCTGGACGCCGGCATCCGGGCTCAGGACCC CCCTCTCTGCCAGAGGC (서열번호: 283)
PD1+CTLA4	miR206+miR204	GATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGGATGACA CTGCTTCCCGAGGCCTGTGGTTCTGTTATATCCATATATGGATTACTTTGC

[0910]

[0911]

비-자연 발생 miRNA 서열 (2 개 이상의 프리-miRNA)		
miRNA 표적	miRNA 백본	DNA 서열
		TATATAATATAATAGAACCACAGGTTTCGGCAAGTGCCTCCTCGCTGGCC CCAGGGTACCACCCGGAGCACAGGTTTGGTGACCTTAGGAGGGTGGGG GTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGCGTACCCATGGCTACAGTCT TTCTTCATGTGACTCGTGGACAATATAGTCTTCTCCCTCGCTTGAGAATAT ATGAAGGAAGCAGGGACAGGACTATATTGTTCAATTGTCATCACTGGCA TCTTTTTTGATCATTGCACCATCATCAAATGCATTGGGATAACCATGAC (서열번호: 284)
TIGIT+CTLA 4	miR17+miR26a	TTAGCAGGAAAAAAGAGAACATCACCTTGTAAAACTGAAGATTGTGACC AGTCAGAATAATGTAGATCCACGTTACTCACCCTAGTGATATGTGCATCT AGGGTGTGTCATGTGGATGAAGCATTATGGTGACAGCTGCCTCGGGAAG CCAAGTTGGGCTTTAAAGTGCAGGGCCTGCTGATGTTGAAGCCACAGGA GCCAAGAGCAGGAGGACCAAGGCCCTGGCGAAGGCCGTGGCCTCGAAT ATAGTCTTCTCCCTCGCTTGTGCAGGTCCCAATGGAGCGAGGGATAGGA CTATACTCGGGGACGCGGGCCTGGACGCCGGCATCCGGGCTCAGGACCC CCCTCTCTGCCAGAGGC (서열번호: 285)
TIGIT+CTLA 4	miR17+miR204	TTAGCAGGAAAAAAGAGAACATCACCTTGTAAAACTGAAGATTGTGACC AGTCAGAATAATGTAGATCCACGTTACTCACCCTAGTGATATGTGCATCT AGGGTGTGTCATGTGGATGAAGCATTATGGTGACAGCTGCCTCGGGAAG CCAAGTTGGGCTTTAAAGTGCAGGGCCTGCTGATGTAGGAGGGTGGGG GTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGCGTACCCATGGCTACAGTCT TTCTTCATGTGACTCGTGGACAATATAGTCTTCTCCCTCGCTTGAGAATAT ATGAAGGAAGCAGGGACAGGACTATATTGTTCAATTGTCATCACTGGCA TCTTTTTTGATCATTGCACCATCATCAAATGCATTGGGATAACCATGAC (서열번호: 286)
TIGIT+PD1	miR17+miR204	TTAGCAGGAAAAAAGAGAACATCACCTTGTAAAACTGAAGATTGTGACC AGTCAGAATAATGTAGATCCACGTTACTCACCCTAGTGATATGTGCATCT AGGGTGTGTCATGTGGATGAAGCATTATGGTGACAGCTGCCTCGGGAAG CCAAGTTGGGCTTTAAAGTGCAGGGCCTGCTGATGTAGGAGGGTGGGG GTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGCGTACCCATGGCTACAGTCT TTCTTCATGTGACTCGTGGACTTCAGGAATGGGTTCCAAGGATGAGAATA TATGAAGGATCCTGGAAGCTATTCCTGACGTTCAATTGTCATCACTGGCA

비-자연 발생 miRNA 서열 (2 개 이상의 프리-miRNA)		
miRNA 표적	miRNA 백본	DNA 서열
		TCTTTTTTGATCATTGCACCATCATCAAATGCATTGGGATAACCATGAC (서열번호: 287)
TIGIT+PD1	miR17+206	TTAGCAGGAAAAAAGAGAACATCACCTTGTAAAACTGAAGATTGTGACC AGTCAGAATAATGTAGATCCACGTTACTCACCCTAGTGATATGTGCATCT AGGGTGTGTCATGTGGATGAAGCATTATGGTGACAGCTGCCTCGGGAAG CCAAGTTGGGCTTTAAAGTGCAGGGCCTGCTGATGTGATGCTACAAGTG GCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGGATGACACTGCTTCCCGAGGC CTGTGGTTCTGTTATATCCATATATGGATTACTTTGCTATATAATATAATA GAACCACAGGTTTCGGCAAGTGCCTCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCC GGAGCACAGGTTTGGTGACCTT (서열번호: 288)
TIGIT+CTLA4	miR204+miR26a	AGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGCGTACCC ATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACAGATCCACGTTACTCAC CCCCTGAGAATATATGAAGGAGGGGTGAGAAGCGTGGATCCGTTCAATT GTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCATTGCACCATCATCAAATGCATTGGG ATAACCATGACTGAAGCCACAGGAGCCAAGAGCAGGAGGACCAAGGCC CTGGCGAAGGCCGTGGCCTCGAATATAGTCTTCTCCCTCGCTTGTGCAGG TCCCAATGGAGCGAGGGATAGGACTATACTCGGGGACGCGGGCCTGGA CGCCGGCATCCGGGCTCAGGACCCCCCTCTCTGCCAGAGGC (서열번호: 289)
TIGIT+PD1	miR204+miR206	AGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATCGCGTACCC ATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGACAGATCCACGTTACTCAC CCCCTGAGAATATATGAAGGAGGGGTGAGAAGCGTGGATCCGTTCAATT GTCATCACTGGCATCTTTTTTGATCATTGCACCATCATCAAATGCATTGGG ATAACCATGACGATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTT CTGGATGACACTGCTTCCCGAGGCCTGTGGTTCTGTTATATCCATATATG GATTACTTTGCTATATAATATAATAGAACCACAGGTTTCGGCAAGTGCCT CCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGGTTTGGTGACCTT (서열번호: 290)

[0912]

[0913] 스플라이스 공여자 및 스플라이스 수용자 부위 서열

인트론의 5′ 측면 (서열번호: 291)	AGGTAAGAGTCGATCG (서열번호: 291)
인트론의 3′ 측면 (서열번호: 292)	ACGCGTTACTAACTGGTACCTCTTTTTTTTTTTTGATATCCTGCAGGC (서열번호: 292)

[0914]

[0915] 추가의 miRNA 서열

성숙 miRNA_길이(서열)	서열번호:
가이드 PD1_204_21nt(TTCAGGAATGGGTTCCAAGGA)	704
가이드 PD1_204_23nt(TTCAGGAATGGGTTCCAAGGATG)	705
패신저 PD1_204_21nt(TCCTGGAAGCTATTCCTGACG)	706
패신저 PD1_204_22nt(TCCTGGAAGCTATTCCTGACGT)	707
패신저 PD1_204_23nt(TCCTGGAAGCTATTCCTGACGTT)	708
가이드 PD1_206_21nt(TATAATATAATAGAACCACAG)	709
가이드 PD1_206_23nt(TATAATATAATAGAACCACAGGA)	710
패신저 PD1_206_21nt(TGTGGTTCTGTTATATCCATA)	711
패신저 PD1_206_22nt(TGTGGTTCTGTTATATCCATAT)	712
패신저 PD1_206_23nt(TGTGGTTCTGTTATATCCATATA)	713

[0916]

[0917] 예시적인 항-CD33 VH 및 VL 서열

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
hM195 VL	293	DIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASESVDNY GISFMNWFQQKPGKA PKLLIYAASNQGSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSL QPDDFATYYCQQSKEV PWTFGQGTKVEIK	301	GACATTCAGATGACCCAGTCTCCGAGCTCTCTGTC CGCATCAGTAGGAGACAGGGTCACCATCACATGC AGAGCCAGCGAAAGTGTCGACAATTATGGCATTA GCTTTATGAACTGGTTCCAACAGAAACCCGGGAA GGCTCCTAAGCTTCTGATTTACGCTGCATCCAACC AAGGCTCCGGGGTACCCTCTCGCTTCTCAGGCAG TGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATTTCAT CTCTGCAGCCTGATGACTTCGCAACCTATTACTGT CAGCAAAGTAAGGAGGTTCCGTGGACGTTCGGTC AAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
hM195 VH	294	QVQLVQSGAEVKKPGS SVKVSCKASGYTFTDY NMHWVRQAPGQGLE WIGYIYPYNGGTGYNQ KFKSKATITADESTNTA YMELSSLRSEDTAVYYC ARGRPAMDYWGQGT LVTVSS	302	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGAGCTCAGTGAAGGTTTCCTGCA AAGCTTCTGGCTACACCTTCACTGACTACAACATG CACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGCCAAGGCCTG GAATGGATTGGATATATTTATCCTTACAATGGTG GTACCGGCTACAACCAGAAGTTCAAGAGCAAGG CCACAATTACAGCAGACGAGAGTACTAACACAGC CTACATGGAACTCTCCAGCCTGAGGTCTGAGGAC ACTGCAGTCTATTACTGCGCAAGAGGGCGCCCCG CTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCAC TGTCTCTTCA
M2H12 VH	295	QVQLQQSGPELVRPGT FVKISCKASGYTFTNYDI NWVNQRPGQGLEWI GWIYPGDGSTKYNEKF KAKATLTADKSSSTAYL QLNNLTSENSAVYFCA SGYEDAMDYWGQGT SVTVSS		
M2H12 VL	296	DIKMTQSPSSMYASLG ERVIINCKASQDINSYLS WFQQKPGKSPKTLIYR ANRLVDGVPSRFSGSG SGQDYSLTISSLEYEDM GIYYCLQYDEFPLTFGA GTKLELKR		
DRB2 VH	297	EVKLQESGPELVKPGAS VKMSCKASGYKFTDYV VHWLKQKPGQGLEWI GYINPYNDGTKYNEKF		

[0918]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
		KGKATLTSDKSSSTAY MEVSSLTSEDSAVYYC ARDYRYEVYGMDYWG QGTSVTVSS		
DRB2 VL	298	DIVLTQSPTIMSASPGE RVTMTCTASSSVNYIH WYQQKSGDSPLRWIF DTSKVASGVPARFSGS GSGTSYSLTISTMEAED AATYYCQQWRSYPLTF GDGTRLELKRADAAPT VS		
My9-6 VH	299	QVQLQQPGAEVVKPG ASVKMSCKASGYTFTS YYIHWIKQTPGQGLEW VGVIYPGNDDISYNQK FKGKATLTADKSSTTAY MQLSSLTSEDSAVYYC AREVRLRYFDVWGAG TTVTVSS		
My9-6 VL	300	NIMLTQSPSSLAVSAG EKVTMSCKSSQSVFFSS SQKNYLAWYQQIPGQ SPKLLIYWASTRESGVP DRFTGSGSGTDFTLTIS SVQSEDLAIYYCHQYLS SRTFGGGTKLEIKR		
hM195 scFv	303	DIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRAS ESVDNYGISFMN WFQQKPGKAPKL LIYAASNQGSGVP SRFSGSGSGTDFT LTISSLQPDDFATY YCQQSKEVPWTF GQGTKVEIKGGGG SGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGY TFTDYNMHWVRQ APGQGLEWIGYIY PYNGGTGYNQKF	304	GACATTCAGATGACCCAGTCTCCGAGCTCTCTGTC CGCATCAGTAGGAGACAGGGTCACCATCACATGC AGAGCCAGCGAAAGTGTCGACAATTATGGCATTA GCTTTATGAACTGGTTCCAACAGAAACCCGGGAA GGCTCCTAAGCTTCTGATTTACGCTGCATCCAACC AAGGCTCCGGGGTACCCTCTCGCTTCTCAGGCAG TGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATTTCAT CTCTGCAGCCTGATGACTTCGCAACCTATTACTGT CAGCAAAGTAAGGAGGTTCCGTGGACGTTCGGTC AAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAGGTGGCGGTG GCTCGGGCGGTGGTGGGTCGGGTGGCGGCGGAT CTCAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGT GAAGAAGCCTGGGAGCTCAGTGAAGGTTTCCTGC AAAGCTTCTGGCTACACCTTCACTGACTACAACAT GCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGCCAAGGCCT
		KSKATITADESTNT AYMELSSLRSEDT AVYYCARGRPAM DYWGQGTLVTVS S		GGAATGGATTGGATATATTTATCCTTACAATGGT GGTACCGGCTACAACCAGAAGTTCAAGAGCAAG GCCACAATTACAGCAGACGAGAGTACTAACACAG CCTACATGGAACTCTCCAGCCTGAGGTCTGAGGA CACTGCAGTCTATTACTGCGCAAGAGGGCGCCCC GCTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCA CTGTCTCTTCA

[0919]

[0920] 예시적인 항-MUC1 VH 및 VL 서열

이름	서열 번호	아미노산 서열
항-MUC1 VH1	305	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSNFWMNWVRQAPGQGLEWMGQI YPGDGDTNYNGKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYRSAWFA YWGQGTLVTVSS
항-MUC1 VH2	306	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSNFWMNWVRQAPGQGLEWMGQI YPGDGDTNYNGKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYRSAWF AYWGQGTLVTVSS
항-MUC1 VH3	307	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSNFWMNWVRQAPGQGLEWMGQI YPGDGDTNYNGKFKGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSYYRSAWF AYWGQGTLVTVSS
항-MUC1 VH4	308	QVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYAFSNFWMNWVQQAPGKGLEWMGQIY PGDGDTNYNGKFKGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYRSAWFAY WGQGTLVTVSR
항-MUC1 VH5	309	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSNFWMNWVRQMPGKGLEWMGQIY PGDGDTNYNGKFKGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSYYRSAWFA YWGQGTLVTVSL
항-MUC1 VL1	310	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGTSIHWYQQKPDQSPKLLIKYASESISGVP SRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQSNNWPLTFGQGTKVEIK
항-MUC1 VL2	311	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSIGTSIHWYQQKPGQAPRLLIYYASESISGI PARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNNWPLTFGGGTKVEIK
항-MUC1 VL3	312	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIGTSIHWYQQKPGQAPRLLIYYASESISGIP ARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSNNWPLTFGGGTKVEIK
항-MUC1 VL4	313	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGTSIHWYQQKPGKAPKLLIYYASESISGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNNWPLTFGGGTKVEIK
항-MUC1 VL5	314	DIVMTQSPSLLSASTGDRVTISCRASQSIGTSIHWYQQKPGKAPELLIYYASESISGV PSRFSGSGSGTDFTLTISCLQSEDFATYYCQQSNNWPLTFGQGTKVEIK

[0921]

[0922] 예시적인 항-MUC16 서열

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
항-MUC16 VH1	315	QVQLQESGPGLVKPS QTLSLTCTVSGYSIVSH YYWSWIRQHPGKGLE WIGYISSDGSNYYNPSL KSLVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCV RGVDYWGQGTMVTV SS	316	CAGGTGCAACTGCAGGAATCAGGTCCAGGCTTG GTCAAGCCATCGCAGACTCTTAGTCTGACATGCA CCGTGAGTGGCTATAGCATCGTGTCGCACTATTA TTGGTCTTGGATCAGGCAGCATCCAGGAAAGGG ACTGGAGTGGATCGGGTACATTAGCAGCGATGG GAGCAACTATTACAACCCATCTCTGAAGTCCCTGG TAACTATTAGCGTGGATACAAGCAAAAATCAGTT TTCATTAAAGCTCTCTTCAGTGACCGCAGCTGATA CCGCCGTCTATTATTGCGTGCGGGGGGTGGACTA CTGGGGTCAGGGCACCATGGTTACTGTGTCATCA
항-MUC16 VH2	317	QVQLQESGPGLVKPSD TLSLTCAVSGYSIVSHY YWGWIRQPPGKGLE WIGYISSDGSNYYNPSL KSRVTMSVDTSKNQFS LKLSSVTAVDTAVYYCV RGVDYWGQGTMVTV SS	318	CAGGTACAGCTGCAGGAGAGTGGCCCTGGTTTA GTAAAGCCATCAGATACACTTTCACTTACCTGCGC CGTGTCTGGTTATTCTATCGTGAGCCACTATTACT GGGGATGGATCCGCCAGCCCCCTGGCAAAGGTCT TGAGTGGATTGGCTATATAAGTTCGGATGGCAGT AACTATTACAATCCTTCTCTGAAGAGCCGTGTCAC TATGAGCGTGGACACTAGCAAAAACCAGTTCAGC CTGAAGCTGTCCTCCGTCACCGCCGTAGACACCG CTGTCTACTATTGTGTTAGGGGGGTGGACTACTG GGGCCAAGGCACCATGGTCACGGTGAGCAGC
항-MUC16 VH3	319	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGYSIVSH YYMSWVRQAPGKGLE WVSVISSDGSNYYADS VKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYC VRGVDYWGQGTLVTV SS	320	
항-MUC16 VH4	321	EVQLVESGGGLVQPG RSLRLSCAASGYSIVSH YYMHWVRQAPGKGL EWVSAISSDGSNEYAD SVEGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYY CVRGVDYWGQGTLVT VSS	322	GAGGTGCAGCTCGTCGAGTCCGGAGGCGGTCTG GTGCAACCCGGCCGTTCTTTGCGGCTGAGTTGCG CTGCCAGTGGGTATAGCATCGTGAGTCACTATTA CATGCATTGGGTTCGTCAAGCCCCTGGCAAGGGA CTAGAGTGGGTGTCCGCCATCTCCTCAGACGGTA GTAATGAGTACGCGGACAGCGTAGAGGGTAGAT TCACCATTTCTCGGGACAATGCCAAAAATAGTCTA TACCTCCAAATGAATTCCCTTAGGGCCGAAGACA CTGCCGTGTACTACTGTGTTCGGGGCGTGGACTA CTGGGGGCAGGGGACATTGGTGACTGTGAGCTC A
항-MUC16	323	QVQLQESGPGLVKPS	324	CAGGTCCAACTGCAGGAATCTGGCCCCGGACTGG

[0923]

[0924]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
VH5		QTLSLTCTVSGYSIVSH YYWSWIRQHPGKGLE WIGYISSDGSNEYNPSL KSLVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYFCV RGVDYWGQGTMVTV SS		TTAAACCATCTCAGACACTCTCCCTGACCTGCACC GTGTCTGGATACAGCATCGTTTCTCATTATTACTG GTCATGGATTAGGCAGCATCCCGGAAAAGGGCTT GAATGGATTGGCTACATCTCCTCCGACGGCTCCA ATGAGTACAACCCATCACTTAAATCTCTGGTCACG ATAAGCGTAGACACATCTAAAAATCAGTTCTCATT AAAGCTCAGCTCTGTTACAGCTGCCGACACCGCT GTGTACTTCTGTGTGCGAGGGGTTGACTACTGGG GGCAGGGCACAATGGTGACAGTGTCTTCC
항-MUC16 VH6	325	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGYSIVSH YYISWVRQAPGQGLE WMGGISSDGSNNYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRS EDTAVYYCVRGVDYW GQGTLVTVSS	326	CAGGTTCAACTGGTTCAGTCCGGAGCCGAGGTCA AAAAGCCTGGATCCTCTGTGAAGGTGTCATGTAA GGCTTCTGGCTACAGCATCGTCTCACATTATTACA TATCTTGGGTGCGACAGGCCCCCGGCCAGGGGCT CGAGTGGATGGGAGGTATTTCCTCCGACGGGAG TAACAATTACGCTCAGAAATTTCAGGGCCGGGTG ACCATTACCGCCGACGAAAGTACAAGCACCGCTT ATATGGAATTAAGCTCTTTAAGATCAGAGGACAC GGCTGTGTACTACTGTGTGAAGGGGCGTGGATTAC TGGGGTCAGGGGACGCTCGTCACCGTCTCGAGC
항-MUC16 VH7	327	QVQLQESGPGLVKPSE TLSLTCTVSGYSIVSHYY WSWIRQPPGKGLEWI GYISSDGSNNYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCVRG VDYWGQGTTVTVSS	328	CAGGTCCAGCTCCAGGAATCCGGCCCAGGGTTGG TGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCTCTGACATGCAC AGTCAGCGGCTATAGTATCGTCTCCCACTATTATT GGTCTTGGATTCGGCAACCTCCAGGCAAGGGGTT AGAATGGATTGGATACATCTCAAGCGATGGGTCC AATAACTACAACCCAAGTCTCAAAAGTAGAGTGA CTATCTCTGTGGATACCAGTAAAAACCAGTTTTCA CTCAAGTTGAGTTCCGTCACCGCCGCCGACACAG CCGTTTACTACTGTGTTCGGGGAGTGGACTACTG GGGCCAAGGTACCACGGTTACCGTGAGCAGC
항-MUC16 VH8	648	QVQLQESGPGLVKPSD TLSLTCAVSGYSIVSHY YWHWIRQPPGKGLE WMGYISSDGSNDFNP SLKTRITISRDTSKNQFS LKLSSVTAVDTAVYYCV RGVDYWGQGTLVTVS S	649	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTG GTGAAGCCCAGCGACACCCTGAGCCTGACCTGCG CCGTGAGCGGCTACAGCATCGTGAGCCACTACTA CTGGCACTGGATCAGACAGCCCCCCGGCAAGGG CCTGGAGTGGATGGGCTACATCAGCAGCGACGG CAGCAACGACTTCAACCCCAGCCTGAAGACCAGA ATCACCATCAGCAGAGACACCAGCAAGAACCAGT TCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGTGG ACACCGCCGTGTACTACTGCGTGAGAGGCGTGGA CTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAG CAGC
항-MUC16 VH9	650	QVQLQESGPGLVKPS QTLSLTCAVYGYSIVSH	651	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTG GTGAAGCCCAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGCG

[0925]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
		YYWSWIRQPPGKGLE WIGEISSDGSNNYNPS LKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCV RGVDYWGQGTLVTVS S		CCGTGTACGGCTACAGCATCGTGAGCCACTACTA CTGGAGCTGGATCAGACAGCCCCCGGCAAGGG CCTGGAGTGGATCGGCGAGATCAGCAGCGACGG CAGCAACAACTACAACCCCAGCCTGAAGAGCAGA GTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGT TCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGA CACCGCCGTGTACTACTGCGTGAGAGGCGTGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGC AGC
항-MUC16 VH10	652	QVQLQESGPGLVKPSE TLSLTCAVSGYSIVSHY YWGWIRQPPGKGLE WIGSISSDGSNYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCV RGVDYWGQGTLVTVS S	653	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTG GTGAAGCCCAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCG CCGTGAGCGGCTACAGCATCGTGAGCCACTACTA CTGGGGCTGGATCAGACAGCCCCCGGCAAGGG CCTGGAGTGGATCGGCAGCATCAGCAGCGACGG CAGCAACTACTACAACCCCAGCCTGAAGAGCAGA GTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGT TCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGA CACCGCCGTGTACTACTGCGTGAGAGGCGTGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGC AGC
항-MUC16 VH11	654	QVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCAASGYSIVSH YYWNWVRQAPGKGL EWVAYISSDGSNEYNP SLKNRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYY CVRGVDYWGQGTTVT VSS	655	CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCGT GGTGCAGCCCGGCAGAAGCCTGAGACTGAGCTG CGCCGCCAGCGGCTACAGCATCGTGAGCCACTAC TACTGGAACTGGGTGAGACAGGCCCCCGGCAAG GGCCTGGAGTGGGTGGCCTACATCAGCAGCGAC GGCAGCAACGAGTACAACCCCAGCCTGAAGAAC AGATTCACCATCAGCAGAGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACCGCCGTGTACTACTGCGTGAGAGGCGT GGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGT GAGCAGC
항-MUC16 VH12	656	QVQLQESGPGLVKPS QTLSLTCTVSGYSIVSH YYWNWIRQHPGKGLE WIGYISSDGSNEYNPSL KNLVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCV RGVDYWGQGTMVTV SS	657	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTG GTGAAGCCCAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGCA CCGTGAGCGGCTACAGCATCGTGAGCCACTACTA CTGGAACTGGATCAGACAGCACCCCGGCAAGGG CCTGGAGTGGATCGGCTACATCAGCAGCGACGG CAGCAACGAGTACAACCCCAGCCTGAAGAACCTG GTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGT TCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGA CACCGCCGTGTACTACTGCGTGAGAGGCGTGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGC AGC

[0926]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
항-MUC16 VH13	658	QVQLQESGPGLVKPSD TLSLTCAVSGYSIVSHY YWNWIRQPPGKGLE WIGYISSDGSNEYNPSL KNRVTMSVDTSKNQF SLKLSSVTAVDTAVYYC VRGVDYWGQGTMVT VSS	659	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTG GTGAAGCCCAGCGACACCCTGAGCCTGACCTGCG CCGTGAGCGGCTACAGCATCGTGAGCCACTACTA CTGGAACTGGATCAGACAGCCCCCCGGCAAGGG CCTGGAGTGGATCGGCTACATCAGCAGCGACGG CAGCAACGAGTACAACCCCAGCCTGAAGAACAG AGTGACCATGAGCGTGGACACCAGCAAGAACCA GTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGTG GACACCGCCGTGTACTACTGCGTGAGAGGCGTG GACTACTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTG AGCAGC
항-MUC16 VH14	660	EVQLLESGGGLVQPGG SLRLSCAASGYSIVSHY YWNWVRQAPGKGLE WVSYISSDGSNEYNPS LKNRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYC VRGVDYWGQGTLVTV SS	661	GAGGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGC GCCGCCAGCGGCTACAGCATCGTGAGCCACTACT ACTGGAACTGGGTGAGACAGGCCCCCGGCAAGG GCCTGGAGTGGGTGAGCTACATCAGCAGCGACG GCAGCAACGAGTACAACCCCAGCCTGAAGAACA GATTCACCATCAGCAGAGACAACAGCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGCGTGAGAGGCGTG GACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTG AGCAGC
항-MUC16 VH	672	VKLQESGGGFVKPGG SLKVSCAASGFTFSSY AMSWVRLSPEMRLE WVATISSAGGYIFYSD SVQGRFTISRDNAKN TLHLQMGSLRSGDTA MYYCARQGFGNYGDY YAMDYWGQGTTVTV SS	673	GTGAAGCTGCAAGAGTCCGGCGGAGGCTTTG TGAAGCCTGGCGGCTCTCTGAAAGTGTCCTGT GCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTACGCC ATGAGCTGGGTCCGACTGAGCCCTGAGATGAG ACTGGAATGGGTCGCCACCATCAGTAGCGCAGG CGGCTACATCTTCTACAGCGACTCTGTGCAGGGC AGATTCACCATCAGCCGGGACAACGCCAAGAAC ACCCTGCACCTCCAGATGGGCAGTCTGAGAAGC GGCGATACCGCCATGTACTACTGCGCCAGACAA GGCTTCGGCAACTACGGCGACTACTATGCCATG GATTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGT CTCTTCT
항-MUC16 VH	674	VKLEESGGGFVKPGG SLKISCAASGFTFRNY AMSWVRLSPEMRL EWVATISSAGGYIFY SDSVQGRFTISRDNA KNTHLQMGSLRSGD	675	GTGAAGCTGGAAGAGTCCGGCGGAGGCTTTG TGAAGCCTGGCGGAAGCCTGAAGATCAGCTGTG CCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGAAACTACGCC ATGAGCTGGGTCCGACTGAGCCCCGAGATGAGA CTGGAATGGGTCGCCACAATCAGCAGCGCAGGC GGCTACATCTTCTACAGCGATAGCGTGCAGGGC

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
		TAMYYCARQGFGNY GDYYAMDYWGQGT TVTVSS		AGATTCACCATCAGCCGGGACAACGCCAAGAA CACCCTGCACCTCCAGATGGGC AGTCTGAGATCTGGCGACACCGCCATGTACTACT GGCCAGACAAGGCTTCGGCAACTACGGCGACTA CTATGCCATGGATTACTGGGGCCAGGGCACCAC CGTGACAGTCTCTTCT
항-MUC16 VH	676	DVQLLESGPGLVRPS QSLSLTCSVTGYSIVSH YYWNWIRQFPGNKLE WMGYISSDGSNEYNP SLKNRISISLDTSKNQF FLKFDFVTTADTATYF CVRGVDYWGQGTTLT VSS	677	GACGTGCAACTTCTGGAGAGCGGGCCAGGGCT AGTCAGGCCCTCCCAGTCGCTTTCACTGACTTG CAGTGTGACCGGTTACTCTATTGTGAGTCACTA CTATTGGAACTGGATTCGGCAGTTCCCAGGCA ACAAACTGGAATGGATGGGGTACATATCTTCC GATGGCTCGAATGAATATAACCCATCATTGAAA AATCGTATTTCCATCAGTCTGGATACGAGTAA AAACCAGTTTTTCCTCAAATTCGATTTCGTGAC TACAGCAGATACTGCCACATACTTCTGTGTAC GAGGTGTCGATTATTGGGGACAGGGCACAACG CTGACCGTAAGTTCT
항-MUC16 VH	678	DVQLQESGPGLVNPS QSLSLTCTVTGYSITN DYAWNWIRQFPGNK LEWMGYINYSGYTT YNPSLKSRISITRDTS KNQFFLHLNSVTTED TATYYCARWDGGLTY WGQGTLVTVSA	679	GACGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCTGGCCT GGTCAATCCTAGCCAGAGCCTGAGCCTGACAT GTACCGTGACCGGCTACAGCATCACCAACGAC TACGCCTGGAACTGGATCAGACAGTTCCCCGG CAACAAGCTGGAATGGATGGGCTACATCAAC TACAGCGGCTACACCACCTACAATCCCAGCCTG AAGTCCCGGATCTCCATCACCAGAGACACCAG CAAGAACCAGTTCTTCCTGCACCTGAACAGC GTGACCACCGAGGATACCGCCACCTACTACTG CGCTAGATGGGATGGCGGCCTGACATATTGGG GCCAGGGAACACTGGTCACCGTGTCTGCT
항-MUC16 VH	680	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGYSITND YAWNWVRQAPGKG LEWVGYINYSGYTTYN PSLKSRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAV YYCARWDGGLTYWG QGTLVTVSS	681	GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGC CTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAG CTGCGCCGCCAGCGGCTACAGCATCACCAACGA CTACGCCTGGAACTGGGTGAGGCAGGCCCCCG GCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGGCTACATCAA CTACAGCGGCTACACCACCTACAACCCCAGCCTG AAGAGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACAGC AAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTG AGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGC CAGGTGGGACGGCGGCCTGACCTACTGGGGCC

[0927]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				AGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC
항-MUC16 VH	682	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGYSITND YAWNWVRQAPGKG LEWVGYINYSGYTTYN PSLKSRFTISRDNSKNT FYLQMNSLRAEDTAV YYCARWDGGLTYWG QGTLVTVSS	683	GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGC CTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAG CTGCGCCGCCAGCGGCTACAGCATCACCAACGA CTACGCCTGGAACTGGGTGAGGCAGGCCCCCG GCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGGCTACATCAA CTACAGCGGCTACACCACCTACAACCCCAGCCTG AAGAGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACAGC AAGAACACCTTCTACCTGCAGATGAACAGCCTG AGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGC CAGGTGGGACGGCGGCCTGACCTACTGGGGCC AGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC
항-MUC16 VH	684	EVQLQQSGAELVKPG ASVKLSCTASGFNIKD TYMHWVKQRPEQGL EWIGRVDPANGNTK YDPKFQGKATLTADT SSNTAYLQLSSLTSEDT AVYFCVRDYYGHTYG FAFCDQGTTLTVSA	685	GAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCCGAACTT GTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGCTGAGCTGT ACCGCCAGCGGCTTCAACATCAAGGACACCTAC ATGCACTGGGTCAAGCAGAGGCCTGAGCAGGG CCTCGAATGGATCGGAAGAGTGGATCCCGCCA ACGGCAACACCAAATACGACCCCAAGTTCCAGG GCAAAGCCACACTGACCGCCGACACCTCTAGCA ACACAGCCTACCTGCAGCTGTCCAGCCTGACCTC TGAAGATACCGCCGTGTACTTCTGCGTGCGGGA CTACTACGGCCATACCTACGGCTTCGCCTTCTGC GACCAAGGCACAACCCTGACAGTGTCTGCT
항-MUC16 VH	686	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKD TYMHWVRQAPGKGL EWVGRVDPANGNTK YDPKFQGRFTISADTS KNTAYLQMNSLRAED TAVYYCVRDYYGHTY GFAFWGQGTLVTVSS	687	GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGACT GGTTCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGTCTTG TGCCGCCAGCGGCTTCAACATCAAGGACACCTA CATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGG ACTTGAGTGGGTTGGAAGAGTGGACCCCGCCAA CGGCAACACCAAATACGACCCCAAGTTCCAGGG CAGATTCACCATCAGCGCCGACACCAGCAAGAA CACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAG CCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGTGCG GGATTACTACGGCCATACCTACGGCTTCGCCT TTTGGGGCCAGGGCACACTGGTTACCGTTAGCT CT
항-MUC16 VL1	329	DIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCQASRDINNFL	330	GACATACAGATGACTCAGAGCCCCTCCTCACTCTC GGCATCAGTCGGCGACAGGGTCACAATTACCTGT

[0928]

[0929]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
		NWYQQKPGKAPKLLIY RANNLETGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQPED IATYFCLQYGDLYTFGG GTKVEIK		CAGGCTTCTCGCGACATTAATAACTTCCTGAATTG GTATCAGCAAAAGCCCGGGAAGGCCCCTAAGCT GTTGATTTATAGAGCAAATAATCTCGAAACCGGC GTGCCCAGTAGGTTTAGCGGGTCCGGGAGCGGA ACAGACTTCACATTCACCATTTCTAGTTTGCAGCC CGAAGACATTGCTACATATTTTTGCCTGCAGTACG GGGATCTCTACACTTTCGGGGGCGGAACAAAGGT TGAGATAAAA
항-MUC16 VL2	331	DIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCQASRDINNFL NWYQQKPGKAPKLLIY RANNLETGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQPED IATYYCLQYGDLYTFGG GTKVEIK	332	GATATTCAAATGACGCAGTCACCCTCATCGCTCTC TGCGTCAGTAGGGGATCGTGTCACGATAACCTGT CAAGCATCAAGGGACATCAACAACTTCCTCAACT GGTACCAACAGAAGCCTGGCAAGGCACCTAAACT CCTGATCTACCGGGCTAACAACCTAGAAACCGGG GTTCCGAGCCGATTCAGTGGGTCTGGAAGCGGG ACAGACTTTACGTTCACTATTAGTTCGCTACAGCC CGAAGACATTGCGACATATTACTGTCTTCAGTATG GGGATTTGTATACCTTTGGGGGAGGCACCAAGGT AGAGATAAAG
항-MUC16 VL3	333	DIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASRDINNFL GWYQQKPGKAPKRLI YRANSLQSGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPE DFATYYCLQYGDLYTF GQGTKVEIK	334	GACATCCAGATGACTCAGAGCCCGTCTTCTCTATC CGCAAGTGTAGGCGATCGTGTCACCATCACATGC CGGGCTTCCCGGGATATCAACAACTTCCTTGGGT GGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAAGCCCCCAAAC GGCTCATCTACAGAGCGAATTCCCTGCAGTCAGG TGTCCCCAGTAGGTTCAGCGGATCAGGCTCGGGG ACCGAATTCACTCTGACCATTAGCTCACTGCAGCC TGAGGATTTCGCTACTTACTATTGCCTGCAATACG GCGATCTGTACACTTTCGGGCAGGGCACCAAGGT GGAAATAAAA
항-MUC16 VL4	335	EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASRDINNFLA WYQQKPGQAPRLLIYR ANSRATGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCLQYGDLYTFGQ GTKVEIK	336	GAAATCGTACTGACCCAGTCTCCCGGAACCCTGA GTCTCTCACCCGGCGAGCGCGCAACACTGTCGTG TAGGGCCAGTAGGGACATAAATAACTTCCTAGCC TGGTACCAACAAAAACCGGGTCAGGCTCCAAGAC TGTTGATCTATAGAGCTAACTCCAGGGCCACCGG CATCCCAGACCGATTCTCAGGCTCCGGATCTGGA ACCGACTTCACGCTCACCATTAGCCGACTAGAACC TGAGGACTTTGCTGTATACTATTGCCTGCAGTACG GCGACCTGTATACCTTTGGACAGGGTACCAAGGT CGAGATCAAG
항-MUC16 VL5	337	EIVLTQSPATLSLSPGE RATLSCRASRDINNFLA WYQQKPGQAPRLLIYR ANNRATGIPARFSGSG	338	GAGATCGTACTTACGCAGAGCCCAGCAACTCTGT CTCTGTCCCCCGGAGAACGGGCCACCCTGTCGTG CCGGGCCAGCCGTGATATTAATAATTTCCTGGCCT GGTATCAACAAAAACCGGGGCAGGCTCCTCGACT

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
		PGTDFTLTISSLEPEDFA VYYCLQYGDLYTFGGG TKVEIK		GTTGATCTACCGGGCCAACAATAGAGCAACTGGT ATCCCTGCTCGCTTCTCCGGCAGTGGGCCAGGTA CAGACTTCACCCTGACTATTTCGTCACTCGAACCA GAAGACTTTGCCGTGTATTATTGCTTACAATACGG GGATCTGTACACTTTCGGAGGAGGAACTAAGGTC GAAATTAAG
항-MUC16 VL6	339	EIVLTQSPDFQSVTPKE KVTITCRASRDINNFLH WYQQKPDQSPKLLIKR ANQSFSGVPSRFSGSG SGTDFTLTINSLEAEDA ATYYCLQYGDLYTFGQ GTKVEIK	340	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGACTTCCAGA GCGTGACCCCCAAGGAGAAGGTGACCATCACCTG CAGAGCCAGCAGAGACATCAACAACTTCCTGCAC TGGTACCAGCAGAAGCCCGACCAGAGCCCCAAG CTGCTGATCAAGAGAGCCAACCAGAGCTTCAGCG GCGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGACTTCACCCTGACCATCAACAGCCTGGA GGCCGAGGACGCCGCCACCTACTACTGCCTGCAG TACGGCGACCTGTACACCTTCGGCCAGGGCACCA AGGTGGAGATCAAG
항-MUC16 VL7	341	DIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASRDINNFL AWFQQKPGKAPKSLIY RANSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPED FATYYCLQYGDLYTFG GGTKVEIK	342	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGA GCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCT GCAGAGCCAGCAGAGACATCAACAACTTCCTGGC CTGGTTCCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAG AGCCTGATCTACAGAGCCAACAGCCTGCAGAGCG GCGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCA GCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAG TACGGCGACCTGTACACCTTCGGCGGCGGCACCA AGGTGGAGATCAAG
항-MUC16 VL8	662	DIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASRDINNFL AWYQQKPGKAPKLLL YRANRLESGVPSRFSG SGSGTDYTLTISSLQPE DFATYYCLQYGDLYTF GGGTKVEIK	663	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGA GCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCT GCAGAGCCAGCAGAGACATCAACAACTTCCTGGC CTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAA GCTGCTGCTGTACAGAGCCAACAGACTGGAGAG CGGCGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCAG CGGCACCGACTACACCCTGACCATCAGCAGCCTG CAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGC AGTACGGCGACCTGTACACCTTCGGCGGCGGCAC CAAGGTGGAGATCAAG
항-MUC16 VL9	664	DIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCKASRDINNFL SWYQQKPGKAPKLLIY RANRLVDGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQPED IATYYCLQYGDLYTFGG	665	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGA GCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCT GCAAGGCCAGCAGAGACATCAACAACTTCCTGAG CTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAA GCTGCTGATCTACAGAGCCAACAGACTGGTGGAC GGCGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCAGC

[0930]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
		GTKVEIK		GGCACCGACTTCACCTTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCCGAGGACATCGCCACCTACTACTGCCTGCAG TACGGCGACCTGTACACCTTCGGCGGCGGCACCA AGGTGGAGATCAAG
항-MUC16 VL10	666	DIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCKASRDINNFL SWYQQKPGKAPKLLIY RANRLVDGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPED FATYYCLQYGDLYTFG QGTKVEIK	667	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGA GCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCT GCAAGGCCAGCAGAGACATCAACAACTTCCTGAG CTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAA GCTGCTGATCTACAGAGCCAACAGACTGGTGGAC GGCGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCAGC GGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGC AGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCA GTACGGCGACCTGTACACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAGATCAAG
항-MUC16 VL11	668	EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCKASRDINNFLS WYQQKPGQAPRLLIYR ANRLVDGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCLQYGDLYTFGQ GTKVEIK	669	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGGCACCCTGA GCCTGAGCCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCT GCAAGGCCAGCAGAGACATCAACAACTTCCTGAG CTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAG ACTGCTGATCTACAGAGCCAACAGACTGGTGGAC GGCATCCCCGACAGATTCAGCGGCAGCGGCAGC GGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGACTGG AGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCTGCA GTACGGCGACCTGTACACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAGATCAAG
항-MUC16 VL12	670	EIVLTQSPATLSLSPGE RATLSCKASRDINNFLS WYQQKPGQAPRLLIYR ANRLVDGIPARFSGSG SGTDFTLTISSLEPEDFA VYYCLQYGDLYTFGQG TKVEIK	671	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGCCACCCTGA GCCTGAGCCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCT GCAAGGCCAGCAGAGACATCAACAACTTCCTGAG CTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAG ACTGCTGATCTACAGAGCCAACAGACTGGTGGAC GGCATCCCCGCCAGATTCAGCGGCAGCGGCAGC GGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGG AGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCTGCA GTACGGCGACCTGTACACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAGATCAAG
항-MUC16 VL	688	DIELTQSPSSLAVSAGE KVTMSCKSSQSLLNSR TRKNQLAWYQQKPG QSPELLIYWASTRQSG VPDRFTGSGSGTDFTL TISSVQAEDLAVYYCQ QSYNLLTFGPGTKLEV	689	GACATCGAGCTGACACAGAGCCCATCTAGCCTG GCTGTGTCTGCCGGCGAGAAAGTGACCATGAG CTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACAGCC GGACCAGAAAGAATCAGCTGGCCTGGTATCAGC AGAAGCCCGGCCAATCTCCTGAGCTGCTGATCT ACTGGGCCAGCACAAGACAGAGCGGCGTGCC CGATAGATTCACAGGATCTGGCAGCGGCACCG ACTTCACCCTGACAATCAGTTCTGTGCAGGCCG

[0931]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
		KR		AGGACCTGGCCGTG TACTACTGTCAGCAGAGCTACAACCTGCTGACCT TCGGACCCGGCACCAAGCTGGAAGTGAAGAGA
항-MUC16 VL	690	DIELTQSPSSLAVSAGE KVTMSCKSSQSLLNSR TRKNQLAWYQQKTG QSPELLIYWASTRQSG VPDRFTGSGSGTDFTL TISSVQAEDLAVYYCQ QSYNLLTFGPGTKLEIK R	691	GACATCGAGCTGACACAGAGCCCATCTAGCCTG GCTGTGTCTGCCGGCGAGAAAGTGACCATGA GCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACAGC CGGACCAGAAAGAATCAGCTGGCCTGGTATCA GCAGAAAACCGGACAGAGCCCCGAGCTGCTG ATCTACTGGGCCAGCACAAGACAGAGCGGCGTG CCCGATAGATTCACAGGATCTGGCAGCGGCACC GACTTCACCCTGACAATCAGTTCTGTGCAGGCC GAGGACCTGGCCGTGTACTACTGTCAGCAGAGC TACAACCTGCTGACCTTCGGACCCGGCACCAAG CTGGAAATCAAGAGA
항-MUC16 VL	692	DIKMAQSPSSVNASL GERVTITCKASRDINN FLSWFHQKPGKSPKTL IYRANRLVDGVPSRFS GSGSGQDYSFTISSLEY EDVGIYYCLQYGDLYTF GGGTKLEIK	693	GACATCAAGATGGCTCAGTCCCCTTCTAGCGT GAATGCTTCGCTAGGGGAGCGTGTGACCATCAC ATGTAAAGCATCACGCGACATAAATAATTTCCTT TCCTGGTTTCATCAGAAACCGGGCAAGTCGCCTA AGACGCTGATTTACAGAGCAAATCGGTTGGTAG ATGGAGTGCCAAGCAGATTCAGCGGGAGCGG AAGTGGACAGGATTATAGCTTCACTATTTCATC CCTGGAATACGAGGACGTAGGTATCTATTATTG CCTCCAGTATGGCGATCTTTACACATTTGGTGGG GGGACTAAGCTGGAGATTAAG
항-MUC16 VL	694	DIQMTQSSSFLSVSLG GRVTITCKASDLIHN WLAWYQQKPGNAPR LLISGATSLETGVPSRF SGSGSGNDYTLSIASLQ TEDAATYYCQQYWTT PFTFGSGTKLEIK	695	GACATCCAGATGACCCAGAGCAGCAGCTTCCTG AGCGTGTCCCTTGGCGGCAGAGTGACCATCAC CTGTAAAGCCAGCGACCTGATCCACAACTGGCT GGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAACGCTCC CAGACTGCTGATTAGCGGCGCCACCTCTCTGGA AACAGGCGTGCCAAGCAGATTTTCCGGCAGCGG CTCCGGCAACGACTACACACTGTCTATTGCCAG CCTGCAGACCGAGGATGCCGCCACCTATTACTG CCAGCAGTACTGGACCACACCTTTCACCTTTG GCAGCGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
항-MUC16 VL	696	DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASDLIHN WLAWYQQKPGKAPK LLISGATSLETGVPSRFS	697	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGA GCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCT GCAAGGCCAGCGACCTGATCCACAACTGGCTGGC CTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAA

[0932]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
		GSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYWTTPF TFGQGTKVEIKR		GCTGCTGATCAGCGGCGCCACCAGCCTGGAGACC GGCGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGC GGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTG CAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAG CAGTACTGGACCACCCCCTTCACCTTCGGCCAG GGCACCAAGGTGGAGATCAAGAGG
항-MUC16 VL	698	DIVLTQSPAIMSASLG ERVTMTCTASSSVSS SYLHWYQQKPGSSP KLWIYSTSNLASGVPG RFSGSGSGTSYSLTIS SMEAEDAATYYCH QYHRSPYTFGGGTKV EIKR	699	GACATCGTGCTGACACAGAGCCCTGCCATCATG TCTGCCAGCCTCGGCGAGCGAGTGACCATGACA TGTACAGCCAGCAGCAGCGTGTCCAGCAGCTAC CTGCATTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAGCAGC CCCAAGCTGTGGATCTACAGCACAAGCAATCTG GCCAGCGGCGTGCCAGGCAGATTTTCTGGTTC TGGCAGCGGCACCAGCTACAGCCTGACAATCAG CAGCATGGAAGCCGAGGATGCCGCCACCTAC TACTGCCACCAGTACCACAGAAGCCCCTACACC TTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAGC GG
항-MUC16 VL	700	DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCTASSSVSSS YLHWYQQKPGKAPKL LIYSTSNLASGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCHQYHRSP YTFGQGTKVEIKR	701	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTG TCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATCACC TGTACAGCCAGCAGCAGCGTGTCCAGCAGCTAC CTGCATTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCC CCTAAGCTGCTGATCTACAGCACCAGCAATCTGG CCAGCGGCGTGCCAAGCAGATTTTCTGGCTCT GGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATATCT AGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTAC TGCCACCAGTACCACAGAAGCCCCTACACCTTT GGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGG
항-MUC16 scFv	343	DIKMAQSPSSVNA SLGERVTITCKASR DINNFLSWFHQKP GKSPKTLIYRANRL VDGVPSRFSGSGS GQDYSFTISSLEYE DVGIYYCLQYGDL YTFGGGTKLEIKG GGGSGGGGSGGG GSDVQLLESGPGL VRPSQSLSLTCSVT GYSIVSHYYWNWI RQFPGNKLEWMG	344	GACATCAAGATGGCTCAGTCCCCTTCTAGCGTGA ATGCTTCGCTAGGGGAGCGTGTGACCATCACATG TAAAGCATCACGCGACATAAATAATTTCCTTTCCT GGTTTCATCAGAAACCGGGCAAGTCGCCTAAGAC GCTGATTTACAGAGCAAATCGGTTGGTAGATGGA GTGCCAAGCAGATTCAGCGGGAGCGGAAGTGGA CAGGATTATAGCTTCACTATTTCATCCCTGGAATA CGAGGACGTAGGTATCTATTATTGCCTCCAGTAT GGCGATCTTTACACATTTGGTGGGGGGACTAAGC TGGAGATTAAG GGCGGAGGCGGAAGCGGAGGCGGAGGCTCCGG CGGAGGCGGAAGCGACGTGCAACTTCTGGAGAG CGGGCCAGGGCTAGTCAGGCCCTCCCAGTCGCTT
		YISSDGSNEYNPSL KNRISISLDTSKNQ FFLKFDFVTTADT ATYFCVRGVDYW GQGTTLTVSS		TCACTGACTTGCAGTGTGACCGGTTACTCTATTGT GAGTCACTACTATTGGAACTGGATTCGGCAGTTC CCAGGCAACAAACTGGAATGGATGGGGTACATA TCTTCCGATGGCTCGAATGAATATAACCCATCATT GAAAAATCGTATTTCCATCAGTCTGGATACGAGT AAAAACCAGTTTTTCCTCAAATTCGATTTCGTGAC TACAGCAGATACTGCCACATACTTCTGTGTACGA GGTGTCGATTATTGGGGACAGGGCACAACGCTG ACCGTAAGTTCT

[0933]

[0934] 예시적인 항-ROR1 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL) 서열

		아미노산 서열		뉴클레오티드 서열
hROR1 VH_04	345	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISRGGTTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCG RYDYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS	346	GAGGTGCAGCTCGTGGAAT CCGGCGGTGGCCTGGTGCA GCCGGGCGGCAGTCTTCGA CTCTCCTGTGCGGCGTCAG GCTTTACGTTCAGTTCTTAT GCCATGAGCTGGGTGAGGC AAGCTCCCGGTAAGGGACT GGAGTGGGTCTCTGCTATC AGCCGGGGAGGTACGACCT ACTACGCTGACTCCGTAAAA GGAAGATTTACCATAAGTC GTGACAATTCCAAAAACACT CTATACTTACAGATGAACTC GCTCAGGGCCGAAGATACC GCAGTCTACTATTGTGGGA GATACGATTACGACGGCTA CTATGCTATGGATTATTGGG GTCAGGGTACGCTCGTGAC GGTGTCCTCC
hROR1 VL_04	347	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQA SPDINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYR ANNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDIATYYCLQYDEFPYTFGQ GTKLEIK	348	GATATTCAAATGACGCAAA GTCCCAGCAGCCTCTCCGCC TCCGTTGGAGACAGGGTGA CTATTACATGCCAAGCCAGC CCCGATATTAATAGCTACTT AAATTGGTATCAGCAGAAA CCTGGGAAGGCACCTAAAC TTCTCATCTACCGCGCTAAC AATCTGGAGACCGGCGTGC CGTCTAGATTTTCCGGCTCT GGATCAGGGACCGATTTTA CTCTGACAATTAGTTCCCTG CAACCCGAAGACATCGCCA CTTATTATTGCCTGCAATAT GATGAGTTTCCTTACACATT TGGTCAGGGAACTAAACTA GAGATTAAG
hROR1 VH_05	349	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSSISRGGTTYYPDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGR YDYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS	350	GAAGTGCAACTGGTCGAGT CTGGGGGCGGCCTTGTGCA ACCTGGAGGCAGCCTTCGA CTCAGTTGCGCCGCGTCTG GTTTTACCTTCTCCTCTTACG

[0935]

				CGATGAGCTGGGTTCGCCA GGCCCCCGGCAAGGGACTT GAGTGGGTTAGTTCGATCT CCCGCGGAGGCACCACATA TTATCCTGACTCGGTTAAGG GACGCTTCACTATCTCTAGG GACAATTCAAAGAACACAC TGTATCTCCAAATGAACTCC TTGCGGGCCGAGGACACTG CTGTGTATTATTGCGGACG ATACGACTACGATGGGTAT TACGCCATGGATTACTGGG GGCAAGGTACACTGGTCAC TGTGAGTTCG
hROR1 VL_05	351	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKA SPDINSYLSWYQQKPGKAPKLLIYR ANRLVDGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDIATYYCLQYDEFPYTFGQ GTKLEIK	352	GATATTCAGATGACCCAGTC ACCTTCGAGTCTGAGCGCA TCCGTGGGCGACAGAGTGA CCATTACCTGTAAGGCCAGC CCGGACATTAACAGCTACCT ATCGTGGTATCAGCAAAAG CCTGGTAAGGCCCCTAAACT CCTTATCTACAGGGCTAATA GGTTGGTAGACGGGGTGCC TAGCCGGTTCTCTGGTTCCG GCAGCGGTACGGACTTTAC TCTGACCATAAGCTCTCTGC AACCAGAAGACATCGCAAC ATACTACTGTTTACAATACG ACGAATTTCCTTATACCTTT GGCCAGGGGACCAAGTTAG AGATCAAG
hROR1 VH_06	353	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAIIWVRQAPGKGLEWV ARISRGGTTRYADSVKGRFTISADT SKETAYLQMNSLRAEDTAVYYCGR YDYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS	354	GAGGTTCAGCTGGTCGAGT CCGGGGGAGGCTTAGTGCA GCCAGGAGGCAGTCTGCGG CTCTCTTGCGCTGCAAGTGG CTTCACATTCAGTTCATACG CAATCATCTGGGTTCGACA GGCTCCTGGTAAGGGCCTC GAATGGGTCGCAAGGATAT CACGAGGTGGAACCACTAG ATACGCAGACTCTGTTAAG GGCAGGTTCACAATTAGCG CGGATACCTCCAAGGAGAC TGCTTATTTACAGATGAACT

[0936]

				CTCTGAGAGCCGAGGACAC TGCTGTTTACTACTGCGGCC GATACGATTACGACGGATA TTACGCAATGGATTACTGG GGCCAGGGCACGCTGGTGA CAGTTTCATCG
hROR1 VL_06	355	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKA SPDINSYLSWYQQKPGKAPKLLIYR ANRLVDGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDIATYYCLQYDEFPYTFGQ GTKLEIK	356	GATATCCAGATGACTCAGA GTCCCAGTAGCCTGTCGGC AAGCGTCGGAGATCGGGTC ACAATTACCTGCAAAGCTA GTCCTGATATTAATTCTTAC TTGTCCTGGTATCAGCAGA AGCCTGGTAAGGCCCCTAA GTTGCTCATCTATCGGGCTA ACCGGCTGGTGGACGGTGT TCCCTCTAGATTCTCAGGGA GTGGAAGCGGCACTGACTT CACCCTGACTATATCGAGCC TTCAGCCAGAGGACATTGC CACATACTACTGTCTGCAAT ATGATGAATTTCCATATACA TTCGGACAAGGTACAAAGT TAGAAATTAAG
hROR1 VH_07	357	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAIIWVRQAPGKGLEWV ARISRGGTTRYADSVKGRFTISADT SKETAYLQMNSLRAEDTAVYYCGR YDYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS	358	GAAGTCCAACTGGTGGAGT CTGGCGGGGGCTTGGTGCA GCCCGGTGGCTCCCTTAGG CTGTCTTGCGCTGCCAGCG GGTTCACATTCAGCTCCTAT GCGATTATATGGGTCCGAC AGGCACCCGGCAAGGGATT GGAGTGGGTGGCTCGCATC AGCAGAGGCGGCACTACTC GTTACGCCGACTCCGTGAA AGGCAGATTCACCATCAGT GCAGACACATCCAAGGAAA CCGCATATCTTCAGATGAAT AGCCTGCGAGCGGAGGATA CCGCCGTCTATTATTGCGGA CGCTATGATTACGACGGTT ATTATGCTATGGACTACTGG GGCCAGGGCACACTTGTGA CCGTCAGTAGC
hROR1 VL_07	359	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SPDINSYVAWYQQKPGKAPKLLIYR	360	GACATTCAAATGACGCAAA GCCCTAGTAGCTTGTCAGCT

[0937]

		ANFLESGVPSRFSGSRSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGQG TKVEIK		TCTGTGGGGGACCGTGTCA CAATCACTTGTCGGGCCTCT CCAGATATAAACTCCTACGT TGCTTGGTATCAGCAGAAG CCCGGAAAGGCTCCGAAAT TGTTGATTTATCGCGCTAAT TTCTTAGAGTCAGGAGTGC CCAGCCGGTTCTCAGGGTC TCGCTCTGGAACCGACTTCA CACTCACTATTTCTAGCCTA CAGCCTGAGGATTTTGCAA CTTACTACTGTCTACAGTAC GACGAGTTTCCGTACACTTT CGGACAGGGGACCAAGGT GGAGATCAAG
hROR1 VH_08	361	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSWVRQIPGKGLEW VSSISRGGTTYYPDSVKGRFTISRDN VKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCGR YDYDGYYAMDYWGQGTMVTVSS	362	CAAGTACAGCTCGTGCAGA GCGGCGGTGGCCTGGTGAA GCCAGGAGGTAGTCTTAGA CTGAGCTGTGCGGCTTCTG GTTTCACGTTCAGCAGTTAT GCTATGTCCTGGGTTAGGC AAATCCCCGGCAAAGGATT GGAGTGGGTTAGCAGTATC TCAAGGGGGGGAACCACAT ATTATCCTGACTCTGTCAAA GGACGGTTTACAATCAGCC GCGATAACGTTAAAAATAC CCTCTACCTCCAGATGTCTT CGCTCCGCGCTGAAGATAC AGCGGTTTACTACTGTGGC AGATACGACTACGACGGTT ATTACGCCATGGACTACTG GGGACAGGGAACTATGGTC ACAGTTAGCTCT
hROR1 VL_08	363	DIKMTQSPSSLSASVGDRVTITCKA SPDINSYLSWYQQKPGKAPKTLIYR ANRLVDGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQYEDMAIYYCLQYDEFPYTFGD GTKVEIK	364	GACATCAAAATGACGCAGT CACCTAGTAGCCTCTCCGCC TCGGTTGGCGATCGGGTAA CCATTACCTGCAAAGCATCT CCAGACATAAATAGTTATCT TAGTTGGTATCAACAGAAA CCTGGCAAAGCTCCTAAGA CCCTCATCTACCGCGCTAAC CGCCTCGTGGATGGTGTTC CAAGTCGGTTCTCAGGAAG

[0938]

				CGGCAGTGGCACAGACTTT ACACTGACAATTAGTTCCCT CCAGTATGAGGATATGGCC ATATATTACTGCCTTCAGTA TGATGAGTTTCCATACACAT TCGGAGACGGTACAAAGGT GGAGATCAAG
hROR1 VH_09	365	QVSLRESGGGLVQPGRSLRLSCTAS GFTFSSYAMTWVRQAPGKGLEWV ASISRGGTTHFADSVKGRFTISRDN SNNTLYLQMDNVRDEDTAIYYCGR YDYDGYYAMDYWGRGTLVTVSS	366	CAAGTGAGCCTCCGGGAGA GTGGGGGCGGTCTGGTCCA ACCAGGACGGTCACTGCGG CTGTCATGCACTGCCAGCG GCTTCACATTTAGCTCTTAC GCCATGACTTGGGTCCGCC AAGCTCCCGGTAAGGGACT GGAGTGGGTGGCCAGCATT AGCAGGGGTGGTACAACCC ACTTCGCGGATTCAGTTAA GGGGAGATTCACTATCTCC AGGGATAATTCCAACAACA CGCTGTACCTTCAGATGGAT AACGTGAGAGACGAGGATA CCGCGATATACTACTGTGG CCGCTATGACTACGATGGTT ATTATGCTATGGATTACTGG GGGCGGGGCACCCTGGTG ACTGTGTCCTCG
hROR1 VL_09	367	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SPDINSYLAWYQQKPGKAPKLLIYR ANSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGQG TKLEMK	368	GATATCGTGATGACACAGT CACCTAGCTCCCTGAGCGCA AGCGTGGGGGATAGGGTT ACCATAACTTGCAGGGCCA GTCCCGACATCAATAGTTAT TTGGCCTGGTATCAACAGA AGCCTGGGAAGGCACCTAA GTTGCTTATTTATAGGGCTA ACTCGTTACAGAGCGGTGT GCCAAGTCGGTTCTCAGGC TCAGGGTCCGGGACCGAGT TCACCCTGACCATCAGTAGC TTGCAGCCAGAAGATTTTG CCACCTACTACTGTCTTCAA TACGATGAGTTTCCTTACAC TTTTGGACAGGGCACCAAA CTAGAGATGAAG
hROR1 VH_10	369	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA	370	CAGGTTCAACTGGTAGAAT

[0939]

[0940]

		SGFTFSSYAMNWVRQAPAKGLEW VAIISRGGTQYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNGLRAEDTAVYYCG RYDYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS		CCGGCGGAGGTGTAGTGCA GCCTGGAAGGTCATTACGG TTAAGTTGCGCCGCCTCCG GGTTCACATTTAGCAGCTAT GCTATGAACTGGGTGCGCC AGGCCCCTGCGAAAGGACT CGAATGGGTTGCCATCATC AGCCGAGGAGGCACACAGT ATTATGCCGATTCTGTGAAG GGTCGTTTTACTATTTCCAG AGACAACAGTAAAAATACG CTGTACCTGCAAATGAACG GATTGAGGGCTGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGTGGA CGCTACGACTATGATGGGT ACTACGCGATGGACTATTG GGGGCAAGGAACCCTTGTA ACCGTTAGTTCA
hROR1 VL_10	371	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRAS PDINSYLSWYQQKPDQSPKLLIKRA NQSFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIN SLEAEDAAAYYCLQYDEFPYTFGPG TKVDIK	372	GAGATCGTTTTGACACAGA GCCCCGATTTCCAGAGCGT CACGCCCAAGGAGAAGGTC ACCATCACCTGCCGAGCCA GCCCCGACATCAACAGTTAT CTTTCATGGTATCAACAGAA ACCTGATCAGAGCCCTAAG CTGCTGATTAAGCGCGCCA ACCAGAGCTTCTCAGGGGT TCCTTCACGGTTTTCCGGGT CAGGCAGCGGGACTGACTT CACGTTGACCATTAACTCTT TGGAGGCTGAGGATGCTGC TGCCTATTACTGCCTTCAGT ACGACGAGTTCCCCTATACA TTTGGTCCTGGAACAAAAG TGGATATAAAG
hROR1 VH_11	373	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGFTFSSYAMHWVRQAPGQGLE WMGNISRGGTTNYAEKFKNRVTM TRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYY CGRYDYDGYYAMDYWGQGTLVT VSS	374	CAGGTGCAGCTCGTCCAGA GCGGAGCCGAAGTGAAGA AGCCGGGAGCATCAGTGAA AGTTTCCTGCAAAGCAAGT GGCTTCACTTTCAGCAGTTA CGCGATGCACTGGGTGCGG CAGGCACCAGGTCAGGGAC TGGAATGGATGGGGAACAT CTCTCGCGGCGGAACAACC

				AATTACGCAGAGAAGTTTA AGAATCGCGTTACGATGAC CAGAGACACTTCTATTAGTA CAGCCTATATGGAGTTGTC GCGTCTGAGAAGCGACGAT ACCGCTGTCTACTATTGCGG CCGGTACGATTATGACGGC TACTATGCAATGGATTACTG GGGACAGGGCACACTTGTG ACAGTGTCTAGT
hROR1 VL_11	375	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSS PDINSYLEWYLQKPGQSPQLLIYRA NDRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCLQYDEFPYTFGQ GTKVEIK	376	GACATTGTGATGACTCAGT CTCCACTCAGCCTGCCTGTC ACGCCCGGCGAACCCGCTT CTATCTCTTGTAGGAGTAGC CCTGATATCAACAGCTACCT CGAATGGTATCTCCAGAAA CCTGGTCAGAGCCCCCAGC TCTTGATCTATAGAGCAAAC GACAGGTTCTCTGGCGTGC CTGATAGGTTTTCCGGTAGT GGCAGCGGAACCGACTTCA CACTTAAGATTTCAAGGGTC GAGGCCGAGGACGTGGGG GTGTATTACTGCTTACAGTA CGATGAGTTTCCGTATACAT TCGGGCAAGGCACAAAGGT GGAAATTAAG
hROR1 VH_12	377	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTG SGFTFSSYAMHWLRQVPGEGLEW VSGISRGGTIDYADSVKGRFTISRD DAKKTLSLQMNSLRAEDTAVYYCG RYDYDGYYAMDYWGQGTMVTVS S	378	GAAGTGCAACTGGTCGAAA GTGGAGGGGGACTAGTGC AGCCCGGAGGGTCACTGAG GCTATCATGCACCGGCTCTG GTTTTACTTTTTCCAGCTAT GCCATGCACTGGCTCAGAC AGGTTCCGGGGGAAGGACT GGAGTGGGTTAGCGGAATC TCCAGAGGCGGAACTATTG ACTACGCAGACAGCGTGAA AGGTAGGTTTACCATCAGC AGGGACGATGCTAAAAAGA CCCTGTCACTTCAAATGAAT AGCCTGAGAGCTGAGGATA CGGCCGTGTATTACTGTGG ACGCTATGACTACGATGGA TATTACGCAATGGACTACTG

[0941]

				GGGCCAGGGAACAATGGT GACCGTCTCAAGC
hROR1 VL_12	379	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRAS PDINSYLAWYQQKPGQAPRLLFSR ANNRATGIPARFTGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAIYYCLQYDEFPYTFGQG TKVEIK	380	GAGATCGTCCTGACCCAGA GCCCAGCTACTTTGTCAGTT TCGCCAGGCGAGCGGGCCA CACTGAGCTGTAGGGCTTC TCCTGATATCAATTCTTACC TGGCCTGGTATCAACAGAA ACCGGGACAGGCCCCTCGC CTGCTGTTCTCCCGCGCCAA CAATAGGGCGACTGGCATA CCAGCTCGGTTTACTGGGA GTGGGTCAGGCACTGATTT CACGCTTACAATCAGTAGCC TGGAGCCCGAAGACTTCGC CATCTACTACTGTTTACAAT ACGATGAGTTCCCCTATACC TTCGGCCAAGGGACCAAGG TGGAGATCAAG
hROR1 VH_13	381	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VASISRGGTQYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNGLRAEDTAVYYCG RYDYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS	382	GAAGTGCAGCTAGTAGAAA GTGGTGGTGGGGTCGTGCA GCCAGGCCGCTCGCTCAGG CTGTCTTGCGCTGCGAGTG GTTTCACATTCTCTTCATAC GCCATGAGCTGGGTGAGAC AGGCTCCCGGCAAGGGCCT CGAATGGGTCGCATCTATA AGCAGAGGCGGAACCCAGT ACTACGCTGACAGTGTGAA GGGTCGCTTTACAATCTCAC GGGACAACAGTAAAAACAC CCTCTATCTACAGATGAATG GCTTGCGAGCTGAAGACAC GGCTGTGTATTATTGCGGG CGCTATGACTATGATGGTTA CTACGCTATGGATTACTGG GGCCAGGGCACCCTGGTTA CTGTTTCATCA
hROR1 VL_13	383	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRAS PDINSYLPWYQQKPDQSPKLLIKRA NQSFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIN SLEAEDAAAYYCLQYDEFPYTFGPG TKVDIK	384	GAAATAGTCCTGACCCAGA GCCCAGACTTCCAGTCCGT GACCCCTAAGGAGAAGGTT ACTATCACTTGCAGGGCAA GCCCTGACATAAATTCATAC CTGCCATGGTATCAGCAGA

[0942]

[0943]

				AGCCAGACCAGTCGCCGAA GCTATTAATCAAACGCGCCA ACCAGTCTTTTAGCGGCGTA CCATCCCGATTCTCAGGTTC GGGGTCCGGGACCGATTTC ACACTCACGATAAACTCCCT TGAGGCAGAGGATGCAGC GGCTTACTACTGTTTACAGT ACGACGAGTTTCCATATACG TTCGGCCCCGGCACGAAGG TAGATATCAAG
hROR1 VH_14	385	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAT SGFTFSSYAMSWMRQAPGKGLE WVASISRGGTTYYADSVKGRFTISV DKSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC GRYDYDGYYAMDYWGQGTLVTVS S	386	GAAGTGCAGCTGGTGGAGT CTGGCGGCGGTCTGGTGCA GCCCGGCGGCTCTCTGCGC CTCTCCTGTGCCACCTCTGG TTTTACATTCTCCTCCTACGC TATGTCCTGGATGCGGCAA GCCCCCGGCAAGGGCCTAG AGTGGGTCGCCTCAATCAG CAGGGGCGGGACGACTTAT TATGCCGATTCAGTTAAGG GGAGATTCACAATTTCCGT GGATAAATCCAAGAATACC TTATACCTCCAGATGAACTC TCTGCGGGCCGAAGATACG GCCGTATATTATTGTGGGA GGTATGACTACGACGGATA TTACGCCATGGATTATTGG GGGCAGGGGACACTTGTTA CAGTGAGTTCC
hROR1 VL_14	387	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKA SPDINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYR ANRLVDGVPSRFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGA GTKVEIK	388	GATATACAGATGACACAGA GCCCTTCAAGTTTATCTGCA AGCGTCGGCGATCGTGTTA CAATAACTTGCAAGGCATCT CCCGACATCAATTCCTACCT CAACTGGTATCAGCAGAAG CCTGGGAAGGCTCCTAAGC TGCTTATTTACAGAGCAAAT CGCCTGGTGGACGGCGTGC CCAGTCGGTTTTCCGGGTCT GGGAGCGGAACGGATTACA CACTGACCATCTCAAGCCTG CAACCCGAAGACTTCGCTAC ATATTACTGCCTTCAGTATG

				ATGAGTTCCCATATACCTTC GGCGCTGGGACCAAGGTG GAGATAAAG
hROR1 VH_14-1	389	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCASS GFTFSSYAMSWRRQAPGKGLEWV AGISRGGTTSYADSVKGRFTISSDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGR YDYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS	390	GAGGTCCAGCTCGTCGAAT CTGGCGGAGGTTTAGTGCA ACCAGGCGGGTCGCTCCGA TTAAGTTGTGCGTCCAGTG GCTTCACCTTCTCCAGCTAC GCCATGTCGTGGAGGCGAC AGGCTCCTGGCAAAGGCTT GGAGTGGGTTGCTGGTATC TCCCGAGGAGGCACCACTA GTTACGCTGACAGTGTAAA AGGACGTTTCACTATTTCCT CTGACGACAGCAAGAACAC ACTCTATCTGCAAATGAATA GTCTCCGTGCTGAGGACAC AGCCGTGTATTATTGCGGG CGGTATGATTACGACGGCT ACTACGCTATGGACTACTG GGGCCAGGGAACTCTGGTC ACTGTGAGCTCT
hROR1 VL_14- 1	391	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SPDINSYLSWYQQKPGKAPKLLIYR ANTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGQG TKIEIK	392	GATATACAGATGACTCAAA GTCCTAGCTCCTTGAGCGCC TCAGTGGGAGATCGGGTCA CTATAACTTGTAGAGCCTCA CCAGATATAAACTCCTATCT CTCTTGGTATCAGCAGAAG CCCGGCAAAGCACCAAAGC TCTTGATCTATAGAGCTAAT ACGCTAGAGAGCGGAGTGC CTTCACGGTTTTCTGGTTCC GGGAGCGGAACCGACTTTA CCCTTACAATTTCTAGCCTC CAGCCAGAGGACTTCGCAA CTTACTATTGTCTCCAGTAT GATGAATTTCCTTACACCTT CGGCCAAGGGACCAAGATC GAGATAAAG
hROR1 VH_14-2	393	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCASS GFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV AGISRGGTTSYADSVKGRFTISADT SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGR YDYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS	394	GAGGTGCAGCTCGTTGAGT CCGGTGGGGGGCTGGTGC AGCCTGGCGGGTCTCTCCG CCTCTCTTGTGCCTCCTCCG GCTTTACCTTCAGCAGCTAT

[0944]

[0945]

				GCTATGTCATGGGTGCGGC AGGCACCAGGCAAAGGTCT GGAATGGGTCGCTGGGATC AGTAGAGGCGGCACAACCT CCTATGCCGACAGCGTTAA GGGGAGGTTCACAATCTCG GCTGATACAAGCAAGAACA CTCTGTATCTCCAAATGAAC AGTCTCCGGGCAGAGGACA CCGCGGTCTATTACTGCGG CCGGTACGACTACGACGGG TACTACGCAATGGACTATTG GGGACAGGGAACTCTGGTT ACTGTCAGCTCT
hROR1 VL_14-2	395	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SPDINSYLSWYQQKPGKAPKLLIYR ANTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGTG TKLEIK	396	GATATCCAGATGACTCAAA GCCCATCTTCTCTCAGCGCA AGCGTGGGTGACCGAGTGA CCATCACCTGCCGGGCGTCT CCTGATATCAACTCATACCT GTCCTGGTATCAGCAGAAG CCCGGAAAGGCCCCTAAGC TGCTGATCTACCGCGCAAAT ACACTGGAGAGCGGGGTCC CAAGCAGATTCAGTGGGTC CGGCAGTGGTACGGACTTT ACTCTGACCATCAGCTCCCT GCAACCGGAGGACTTTGCT ACTTATTACTGTCTCCAGTA CGACGAGTTCCCATACACTT TCGGAACAGGCACTAAGCT GGAGATCAAA
hROR1 VH_14-3	397	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VASISRGGTTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCG RYDYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS	398	GAGGTTCAACTTGTGGAAT CCGGCGGCGGGTTAGTCCA GCCCGGCGGGAGCTTGCGG CTGTCCTGCGCCGCCTCTGG ATTCACTTTTAGCTCCTATG CTATGTCTTGGGTAAGGCA GGCCCCTGGTAAAGGACTA GAGTGGGTGGCCTCGATCT CCCGTGGTGGCACTACATA CTACGCCGACTCCGTTAAAG GCCGGTTTACCATCTCCCGT GACAACTCTAAAAATACTTT GTACCTGCAAATGAACTCCC

				TGCGGGCAGAAGACACAGC CGTGTACTATTGCGGGCGT TACGATTACGACGGATATTA CGCAATGGACTACTGGGGC CAGGGCACACTGGTCACCG TGAGCAGC
hROR1 VL_14-3	399	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKA SPDINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYR ANRLVDGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDIATYYCLQYDEFPYTFGG GTKVEIK	400	GATATACAAATGACTCAGTC CCCTAGTAGCCTTAGTGCTA GTGTGGGAGACAGAGTGAC CATCACCTGCAAAGCATCTC CTGATATCAATTCCTACCTT AACTGGTATCAACAGAAGC CTGGCAAAGCTCCAAAGCT CCTGATTTATCGCGCGAACA GATTGGTCGATGGGGTCCC TTCCAGATTCAGCGGCTCA GGGTCAGGGACCGATTTCA CCCTCACAATTAGTTCACTT CAGCCCGAGGACATCGCCA CGTATTATTGCCTTCAGTAC GATGAGTTCCCTTACACCTT TGGCGGGGGAACTAAAGTC GAAATTAAG
hROR1 VH_14-4	401	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VASISRGGTTYYPDSVKGRFTISRD NVRNILYLQMSSLRSEDTAMYYCG RYDYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS	402	GAAGTGCAGCTTGTGGAGT CAGGAGGAGGGCTAGTTCA GCCAGGCGGCTCTCTGAGA CTATCTTGTGCTGCCTCCGG CTTCACATTTAGCTCTTATG CAATGTCCTGGGTCCGCCA GGCCCCTGGTAAAGGCCTG GAATGGGTTGCTTCTATCTC TAGAGGCGGAACCACTTAC TACCCTGATTCAGTGAAGG GGAGATTCACAATTAGTAG GGACAACGTGCGGAACATC CTCTACCTACAGATGTCAAG TTTACGCAGTGAGGACACT GCGATGTATTACTGCGGTC GATACGATTATGATGGATA TTATGCAATGGATTATTGG GGCCAGGGCACTCTGGTCA CAGTATCTTCC
hROR1 VL_14-4	403	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKA SPDINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYR	404	GACATCCAGATGACCCAAT CACCATCGAGTCTTAGTGCA

[0946]

		ANRLVDGVPSRFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGA GTKVEIK		TCCGTTGGGGATAGAGTGA CAATCACTTGTAAGGCATCC CCGGACATCAACTCATATCT TAATTGGTATCAGCAAAAG CCGGGCAAGGCCCCTAAGC TCCTGATTTATAGGGCCAAC CGCCTTGTGGATGGAGTCC CCTCCCGCTTTAGTGGAAGC GGCTCTGGCACAGACTACA CCCTGACTATCAGCTCCTTG CAGCCTGAGGATTTTGCTAC CTACTACTGTCTTCAGTACG ATGAATTTCCATACACTTTC GGTGCTGGGACAAAAGTGG AGATCAAA
hROR1 VH_14-5	405	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAT SGFTFSSYAMSWMRKAPGKGLEY VASISRGGTTYYADSVKGRFTISVDK SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGR YDYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS	406	GAAGTCCAGCTGGTTGAGT CTGGCGGAGGCCTCGTGCA GCCCGGTGGTTCCTTGCGA CTGTCATGCGCTACCAGCG GGTTCACATTCAGCTCTTAT GCAATGTCCTGGATGCGGA AGGCACCGGGTAAGGGCCT GGAGTATGTGGCCTCAATC TCCCGAGGAGGCACCACAT ACTATGCCGATTCTGTGAAA GGCCGATTCACCATTTCTGT GGATAAGTCTAAAAACACT CTCTACCTCCAGATGAACTC CCTACGTGCCGAAGACACA GCCGTGTATTATTGCGGGC GATACGATTATGACGGTTA TTATGCGATGGATTACTGG GGTCAAGGCACACTGGTAA CAGTGTCTTCC
hROR1 VL_14-5	407	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKA SPDINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYR ANRLVDGVPSRFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGA GTKVEIK	408	GATATTCAGATGACACAATC ACCTAGCTCACTGTCAGCGA GCGTCGGTGACCGGGTTAC TATCACATGCAAAGCCTCAC CCGATATCAATTCATACCTT AACTGGTATCAACAAAAAC CAGGAAAGGCTCCAAAGCT GCTAATTTATCGGGCCAATC GGTTGGTGGATGGCGTCCC GTCGAGGTTTAGTGGCTCC

[0947]

				GGGAGCGGGACAGACTAC ACTCTTACAATTTCTTCTCTC CAGCCAGAGGACTTCGCAA CCTACTACTGCTTGCAGTAC GATGAATTTCCATATACCTT CGGCGCAGGGACAAAAGT GGAAATCAAA
hROR1 VH_15	409	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVTS GFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV ASISRGGTTYYSDSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRY DYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS	410	GAGGTGCAGCTTGTAGAAA GCGGGGGGGGCCTGGTGC AACCTGGCGGGTCCCTGCG GCTTAGTTGCGTTACGAGC GGATTTACATTTTCCAGTTA TGCCATGTCTTGGGTGAGA CAAGCCCCCGGTAAGGGTC TGGAGTGGGTGGCAAGCAT TAGCCGAGGCGGCACTACA TACTACAGTGATAGTGTGA AAGGCCGTTTCACAATCAGT AGAGATAATTCTAAAAACA CCCTGTACTTGCAGATGAAC AGCCTGCGCGCCGAGGATA CAGCCGTGTACTACTGTGG AAGATACGACTACGATGGA TATTATGCGATGGATTACTG GGGACAGGGAACCCTTGTC ACCGTTTCCTCT
hROR1 VL_15	411	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKAS PDINSYMNWYQQKPGQAPRLLISR ANRLVDGVPARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCLQYDEFPYTFGQ GTKVEIK	412	GACATAGTGTTGACGCAGT CCCCTGCCACCCTGAGCCTG AGCCCCGGAGAGCGAGCAA CGTTAAGTTGCAAGGCCAG TCCAGATATTAACTCATACA TGAATTGGTATCAACAGAA ACCAGGCCAGGCTCCTAGA CTTCTCATATCTCGGGCAAA TCGACTGGTGGATGGAGTA CCCGCAAGATTCAGCGGCA GCGGCAGCGGAACGGATTT CACGCTCACCATCTCTTCCC TTGAGCCTGAGGACTTTGC AGTCTATTATTGCTTGCAGT ATGATGAGTTCCCCTACACA TTCGGGCAAGGCACAAAAG TGGAAATTAAG
hROR1 VH_16	413	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA	414	GAGGTGCAGCTGGTGGAG

[0948]

		SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VASISRGGTTYYDPKFQDRATISAD NSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCG RYDYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS		AGCGGAGGGGGCCTTGTCC AACCAGGAGGTAGCCTCAG GCTGTCTTGCGCTGCCTCAG GATTTACTTTTTCATCCTAC GCAATGAGCTGGGTGCGGC AAGCCCCAGGGAAGGGATT AGAATGGGTTGCCAGCATT TCTAGGGGGGGGACGACCT ACTACGATCCGAAGTTTCAG GATCGCGCCACTATCTCAGC CGATAACTCCAAGAATACT GCCTACTTACAGATGAACA GCCTGCGGGCCGAAGACAC GGCCGTCTACTATTGCGGC CGATATGATTACGACGGCT ATTACGCCATGGATTACTG GGGGCAAGGGACTCTGGTC ACAGTGAGCTCT
hROR1 VL_16	415	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKA SPDINSYLNWYQQKPGKAPKVLIYR ANRLVDGVPSRFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGQ GTKVEIK	416	GATATTCAGATGACCCAGTC GCCCAGCAGTCTCTCGGCCT CAGTGGGCGACCGGGTCAC TATCACTTGCAAAGCAAGTC CTGATATAAACTCCTATCTT AATTGGTATCAGCAGAAGC CCGGCAAGGCACCTAAGGT TCTGATATATCGCGCAAATC GGCTCGTGGATGGAGTACC CAGCCGATTTTCCGGCAGC GGCTCAGGCACTGACTACA CACTGACAATCAGCAGCTT GCAGCCTGAAGATTTCGCC ACATACTATTGTCTACAGTA CGACGAGTTCCCTTATACAT TCGGCCAGGGGACCAAGGT CGAGATCAAG
hROR1 VH_17	417	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTG SGFTFSSYAMSWLRQVPGEGLEW VSSISRGGTTDYADSVKGRFTISRD DAKKTLSLQMNSLRAEDTAVYYCG RYDYDGYYAMDYWGQGTMVTVS S	418	GAGGTCCAACTCGTGGAGA GCGGAGGGGGGCTAGTGC AACCAGGTGGCTCCCTCCG CTTGTCCTGTACGGGCTCG GGGTTCACATTTTCATCCTA TGCCATGAGCTGGCTGAGA CAGGTGCCTGGCGAGGGCC TGGAATGGGTGTCTAGTAT CAGCAGAGGGGGTACAACT

[0949]

[0950]

				GATTACGCAGATTCCGTCAA GGGACGTTTTACCATCTCAA GAGACGATGCCAAGAAGAC ATTATCACTCCAAATGAACT CACTGAGGGCCGAGGACAC CGCTGTGTACTATTGTGGG AGATACGACTACGACGGAT ACTATGCCATGGACTATTG GGGACAAGGCACGATGGT GACGGTATCTAGC
hROR1 VL_17	419	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCKAS PDINSYLAWYQQKPGQAPRLLFSR ANRLVDGIPARFTGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAIYYCLQYDEFPYTFGQGT KVEIK	420	GAGATAGTGCTAACCCAGT CTCCCGCAACCCTGTCTGTG TCCCCCGGAGAGCGCGCTA CTCTGAGCTGCAAAGCCAG CCCGGACATTAATTCCTACC TTGCCTGGTATCAGCAGAA GCCTGGACAGGCCCCAAGA TTGCTCTTTTCACGCGCCAA CCGCCTGGTAGATGGTATT CCAGCTAGGTTTACGGGCT CAGGCAGCGGAACAGACTT CACTCTCACTATTAGCTCAT TGGAGCCTGAGGACTTTGC AATTTACTATTGTCTTCAGT ACGACGAGTTCCCATATACT TTCGGCCAGGGCACAAAAG TAGAGATCAAG
hROR1 VH_18	421	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSAS GFTFSSYAMSWVRQVPGKGLVWI SSISRGGTTYYADSVRGRFIISRDNA KNTLYLEMNNLRGEDTAVYYCARY DYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS	422	GAGGTTCAACTCGTGGAGT CTGGAGGCGGGCTAGTGCA GCCTGGCGGCTCCCTGCGA CTGTCTTGCAGCGCATCAG GCTTTACATTCAGTTCTTAT GCCATGAGCTGGGTGAGGC AGGTGCCCGGCAAGGGTCT GGTGTGGATCAGCTCAATC TCCAGGGGCGGGACTACAT ATTACGCCGATTCGGTCAG GGGTCGTTTTATCATTAGCA GGGATAATGCCAAGAACAC CTTGTATTTGGAGATGAAC AACCTAAGAGGCGAAGACA CCGCTGTGTACTATTGTGCC CGTTACGACTACGATGGGT ACTACGCCATGGACTATTG

				GGGCCAGGGAACCTTGGTG ACTGTGTCAAGT
hROR1 VL_18	423	DIQLTQSPDSLAVSLGERATINCKAS PDINSYLSWYQQRPGQPPRLLIHR ANRLVDGVPDRFSGSGFGTDFTLTI TSLQAEDVAIYYCLQYDEFPYTFGQ GTKLEIK	424	GACATACAGTTGACTCAGTC ACCGGATTCGCTGGCAGTT TCGCTGGGTGAGAGAGCAA CCATCAACTGCAAAGCATCT CCCGATATCAACTCTTATCT GTCTTGGTATCAGCAGCGT CCGGGACAACCCCCTAGGC TGCTTATTCACCGAGCCAAC AGGCTGGTGGACGGGGTG CCAGACCGCTTCTCGGGAT CAGGATTTGGAACCGATTTT ACCCTAACAATTACTAGTCT CCAAGCGGAAGACGTGGCG ATCTATTATTGTCTACAATA TGACGAGTTCCCCTACACCT TCGGCCAGGGCACGAAGTT GGAGATCAAG
hROR1 VH_19	425	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VASISRGGTTYYADSVKGRFTISADT SKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR YDYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS	426	GAGGTCCAGCTCGTCGAAT CCGGTGGAGGGCTAGTTCA GCCAGGCGGCTCATTGCGT TTGTCTTGTGCCGCCTCCGG TTTCACATTCTCTTCTTACGC TATGTCCTGGGTCCGACAA GCCCCAGGAAAAGGCTTGG AATGGGTGGCCAGTATCAG TAGAGGTGGGACTACATAT TATGCCGACTCCGTGAAGG GCAGATTCACCATCTCAGCT GACACCAGTAAGAACACTG CCTACCTACAGATGAACAG CCTTCGGGCCGAGGACACC GCTGTGTATTACTGTGCCCG GTACGATTATGATGGATATT ATGCTATGGACTATTGGGG TCAGGGGACCTTGGTGACC GTCTCTAGC
hROR1 VL_19	427	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKA SPDINSYLSWYQQKPGKAPKLLIYR ANRLVDGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGQ GTKVEIK	428	GACATTCAGATGACTCAATC GCCGAGTTCTCTTAGCGCTT CTGTTGGGGACCGGGTGAC AATCACATGCAAGGCCTCTC CCGATATAAACTCCTATCTA AGCTGGTATCAGCAGAAGC

[0951]

				CAGGGAAGGCCCCCAAGTT GTTAATCTATCGCGCCAACA GACTGGTGGATGGGGTGCC CTCTCGATTCTCCGGGAGTG GCAGTGGGACTGATTTTAC ACTGACCATTTCCTCATTGC AGCCCGAAGACTTCGCTAC CTATTACTGCTTGCAGTACG ATGAGTTCCCATATACATTC GGTCAGGGGACTAAAGTGG AGATAAAA
hROR1 VH_20	429	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SSISRGGTTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARY DYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS	430	GAGGTACAGCTGCTGGAAT CTGGTGGGGGGCTGGTCCA GCCAGGGGGGTCACTACGA CTGAGCTGCGCTGCCTCCG GTTTTACATTCAGCAGCTAT GCAATGTCATGGGTCAGAC AGGCACCAGGTAAAGGCCT CGAATGGGTATCCTCCATCT CACGTGGTGGGACCACTTA CTATGCCGATAGTGTGAAG GGCAGGTTCACGATCTCAA GAGATAATTCAAAGAATAC ACTCTATCTACAAATGAACA GTTTAAGGGCCGAGGACAC CGCTGTTTACTATTGTGCCA GATATGACTACGACGGTTA TTATGCTATGGATTACTGGG GACAAGGAACGCTGGTAAC TGTTAGCTCT
hROR1 VL_20	431	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKA SPDINSYLSWYQQKPGEAPKLLIYR ANRLVDGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGQ GTKVEIK	432	GACATCCAAATGACCCAGT CGCCTTCCTCCTTGTCTGCA TCTGTCGGAGATCGGGTGA CGATCACTTGCAAAGCGAG TCCAGACATCAACTCATATC TGTCCTGGTATCAGCAGAA GCCGGGAGAGGCACCTAAG CTCCTGATCTACAGAGCAAA CAGATTAGTGGATGGTGTG CCCTCACGGTTTTCTGGCTC CGGGTCCGGCACCGATTTC ACCTTGACCATCTCATCCCT ACAGCCCGAGGATTTCGCT ACTTACTATTGCTTACAGTA

[0952]

				TGATGAGTTTCCATACACCT TCGGTCAAGGCACCAAGGT TGAGATTAAG
hROR1 VH_21	433	EVQLLETGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWIRQAPGKGLEWV ASISRGGTTYYGDSVKGRFTISRDH AKNSLYLQMNSLRVEDTAVYYCVR YDYDGYYAMDYWGLGTLVTVSS	434	GAAGTTCAACTGCTTGAGA CCGGAGGCGGCCTGGTAAA ACCTGGGGGCTCACTGAGG CTGAGTTGTGCCGCTTCTGG GTTCACCTTTTCATCCTATG CGATGTCATGGATACGGCA GGCTCCTGGGAAGGGGCTT GAGTGGGTTGCATCAATTT CACGAGGTGGGACAACTTA TTATGGGGATTCCGTTAAA GGTAGATTTACGATCTCTAG AGACCATGCCAAAAATTCTC TCTATCTCCAGATGAATAGT CTTAGGGTGGAGGACACCG CTGTGTACTACTGTGTCCGG TACGACTATGATGGGTACT ATGCTATGGACTATTGGGG GCTCGGCACTCTGGTCACT GTTAGCTCT
hROR1 VL_21	435	AIRMTQSPSFLSASVGDRVTITCKA SPDINSYLSWYQQRPGKAPKLLIYR ANRLVDGVPSRFSGGGSGTDFTLTI SSLQPEDIATYYCLQYDEFPYTFGQ GTKLEIK	436	GCCATCCGCATGACACAATC TCCCTCCTTCCTTTCTGCCAG TGTCGGGGACAGAGTGACT ATCACATGCAAAGCCAGCC CAGATATTAATTCGTACCTG TCTTGGTATCAGCAGAGGC CCGGCAAGGCACCAAAGCT GTTGATATATCGGGCCAAC CGCTTAGTGGACGGTGTCC CCTCTCGATTCAGCGGAGG CGGTAGCGGGACGGACTTT ACACTGACCATCTCCAGTCT CCAACCCGAGGATATTGCC ACTTACTATTGTCTTCAGTA TGACGAGTTCCCCTACACAT TTGGACAGGGCACCAAGCT AGAAATTAAG
hROR1 VH_22	437	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VASISRGGTTYYAESLEGRFTISRDD SKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARY DYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS	438	GAGGTTCAGCTGGTGGAGT CTGGTGGGGGGCTCGTACA GCCGGGTGGCTCCCTAAGG CTGAGTTGCGCTGCCTCAG GCTTTACCTTCTCAAGCTAC

[0953]

				GCGATGTCCTGGGTGAGAC AGGCCCCTGGCAAAGGACT GGAGTGGGTGGCAAGCATT AGCCGGGGCGGAACTACCT ATTACGCTGAGTCGTTAGA GGGGCGGTTTACTATCTCC AGAGACGATTCAAAGAACT CGTTATACTTGCAGATGAAC AGCCTCAAGACCGAGGACA CCGCCGTGTACTACTGCGCC CGGTACGACTATGACGGGT ACTATGCTATGGATTATTGG GGACAAGGCACCCTCGTGA CCGTCTCTAGC
hROR1 VL_22	439	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKA SPDINSYLSWYQQKPGKAPKTLIYR ANRLVDGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGQ GTKLEIK	440	GACATCCAGATGACACAGT CCCCTTCTTCACTTTCCGCTT CTGTGGGCGACAGGGTGAC GATCACGTGTAAGGCCTCG CCAGACATTAATTCGTACTT ATCGTGGTATCAGCAGAAA CCGGGTAAAGCTCCGAAGA CTCTGATCTATAGAGCAAAT AGGCTCGTAGACGGTGTCC CATCTAGATTTAGTGGGAG CGGCAGCGGAACCGACTTC ACTCTCACCATCTCATCCCT GCAACCGGAGGATTTCGCT ACTTACTATTGCTTGCAGTA TGACGAGTTTCCATATACGT TTGGTCAGGGAACCAAATT AGAGATCAAA
hROR1 VH_23	441	QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCAAS GFTFSSYAMSWIRQPPGKALEWLA SISRGGTTYYNPSLKDRLTISKDTSA NQVVLKVTNMDPADTATYYCARY DYDGYYAMDYWGQGTTVTVSS	442	CAGGTAACACTCCGAGAGA GTGGGCCAGCTCTCGTGAA GCCCACGCAGACTTTAACAC TAACGTGTGCGGCAAGCGG CTTTACATTTTCGAGCTACG CGATGAGCTGGATAAGGCA ACCTCCTGGGAAGGCGTTG GAGTGGTTGGCCTCAATTA GCCGGGGTGGCACCACTTA CTACAATCCTAGTCTTAAGG ACAGACTTACTATTTCAAAA GATACGTCCGCCAACCAGG TGGTACTGAAGGTCACAAA

[0954]

				TATGGACCCAGCTGACACT GCTACTTACTACTGCGCCCG GTACGATTACGATGGTTACT ACGCTATGGATTACTGGGG TCAAGGAACCACAGTGACC GTCAGTTCA
hROR1 VL_23	443	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKA SPDINSYLSWYQQKPGKAPKLLIYR ANRLVDGVPSRFSGSGSGTAFTLTI SSLQPDDFATYYCLQYDEFPYTFGG GTKVEIK	444	GATATCCAGATGACGCAGT CCCCTTCAACCCTCAGTGCC AGCGTTGGTGACCGGGTTA CTATCACCTGTAAGGCTAGT CCCGATATAAATTCCTATTT GTCTTGGTATCAGCAGAAG CCAGGCAAGGCTCCTAAGC TGCTCATCTACCGGGCTAAC AGGTTAGTTGACGGTGTGC CCTCCCGATTTTCCGGCAGT GGCAGCGGGACCGCTTTCA CTCTTACAATCTCATCTCTTC AACCGGACGACTTCGCTAC GTACTACTGCCTCCAATATG ATGAGTTTCCATACACATTC GGAGGAGGCACAAAAGTC GAAATCAAG
hROR1 VH_24	445	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISRGGTTYYADSVKGRFTISADT SKETAYLQMNSLRAEDTAVYYCGR YDYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS	446	GAAGTCCAGCTGGTGGAGT CCGGCGGAGGCTTGGTTCA GCCCGGAGGATCTTTGCGA CTGTCTTGCGCCGCCAGCG GTTTCACTTTCAGCAGCTAT GCCATGAGTTGGGTTAGAC AAGCTCCCGGCAAGGGGCT GGAATGGGTTAGTGCTATT AGCCGGGGAGGGACAACA TATTACGCTGACTCTGTCAA AGGCCGATTCACCATCTCTG CTGACACGAGCAAAGAAAC CGCCTACCTCCAAATGAACA GCCTGCGAGCTGAGGACAC TGCCGTCTACTATTGTGGTC GATATGATTATGATGGGTA CTATGCAATGGACTATTGG GGGCAGGGCACACTGGTGA CCGTGAGCTCT
hROR1 VL_24	447	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKA SPDINSYLSWYQQKPGKAPKLLIYR	448	GATATTCAGATGACGCAGA GTCCCTCCTCCCTATCTGCC

[0955]

[0956]

		ANRLVDGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDIATYYCLQYDEFPYTFGQ GTKLEIK		TCTGTTGGAGATCGAGTCA CCATTACGTGTAAAGCGTCT CCCGATATCAACAGCTACCT CTCTTGGTATCAGCAGAAAC CAGGGAAGGCCCCCAAGCT GCTGATCTATAGAGCTAATC GCTTAGTGGATGGAGTGCC AAGCAGGTTCTCCGGGTCC GGCAGTGGAACCGATTTCA CCTTGACAATAAGTAGCTTG CAACCTGAGGATATTGCAA CATACTACTGTCTACAGTAC GACGAGTTCCCCTACACCTT CGGCCAAGGGACAAAGCTG GAGATTAAG
hROR1 VH_25	449	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISRGGTTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCG RYDYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS	450	GAAGTGCAGCTCGTGGAGA GCGGCGGCGGTCTGGTACA GCCAGGGGGGTCACTGCGT CTCTCATGTGCTGCGAGTG GCTTTACGTTCTCTTCCTAC GCTATGTCCTGGGTCAGGC AGGCACCGGGGAAGGGCTT AGAGTGGGTTAGTGCAATC TCTAGGGGCGGTACAACCT ACTATGCCGACTCTGTCAAG GGCAGGTTTACAATTTCAA GAGATAATTCTAAGAATACT CTTTACCTACAGATGAATAG CTTGCGGGCGGAAGACACA GCAGTCTATTATTGTGGCCG CTATGACTACGACGGATACT ATGCCATGGACTACTGGGG CCAAGGCACTTTGGTCACG GTGAGCTCT
hROR1 VL_25	451	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKA SPDINSYLSWYQQKPGKAPKLLIYR ANRLVDGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDIATYYCLQYDEFPYTFGQ GTKLEIK	452	GACATCCAGATGACCCAGA GCCCTAGTTCATTGTCTGCC AGTGTGGGGGATAGGGTC ACTATCACGTGTAAGGCTTC CCCTGACATCAATTCATACC TGTCATGGTATCAGCAGAA GCCTGGAAAAGCCCCTAAA CTGCTGATCTACCGCGCGA ATAGGCTTGTGGACGGCGT TCCAAGCCGCTTCTCTGGCT

				CTGGATCAGGGACCGACTT CACCCTCACGATCTCCAGCC TCCAACCCGAGGATATCGC CACCTATTATTGCCTTCAGT ACGATGAGTTCCCCTATACA TTCGGCCAGGGGACAAAGC TGGAAATCAAA
hROR1 VH_26	453	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISRGGTTYYADSVKGRFTISADT SKETAYLQMNSLRAEDTAVYYCGR YDYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS	454	GAGGTCCAGCTCGTCGAGT CGGGTGGGGGCTTGGTGCA ACCCGGTGGCAGTTTGCGC CTGAGCTGCGCCGCGAGCG GGTTCACTTTCAGTTCGTAT GCCATGAGTTGGGTGCGAC AAGCGCCCGGCAAAGGACT GGAGTGGGTGTCAGCCATT AGCCGGGGCGGTACTACCT ACTATGCGGACTCGGTCAA GGGAAGATTCACCATCAGC GCTGATACCAGTAAGGAAA CCGCTTATCTTCAGATGAAC TCCCTGCGTGCCGAGGATA CAGCAGTCTACTATTGCGG GCGCTACGATTATGACGGA TATTATGCCATGGATTACTG GGGGCAGGGCACTCTGGTC ACAGTCAGCTCT
hROR1 VL_26	455	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQA SPDINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYR ANNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDIATYYCLQYDEFPYTFGQ GTKLEIK	456	GATATTCAGATGACGCAGT CTCCCTCTTCCCTGAGCGCC TCCGTCGGCGATAGAGTTA CGATCACCTGTCAGGCCAG CCCAGATATCAACTCCTATC TGAATTGGTATCAGCAAAA GCCTGGGAAGGCTCCCAAG TTGCTGATCTACAGAGCCAA TAACTTAGAGACTGGCGTG CCGTCTCGGTTCAGCGGGT CCGGCAGTGGAACCGACTT TACACTGACCATTTCCAGCC TCCAACCTGAGGATATCGCC ACATATTATTGTCTCCAGTA TGACGAGTTCCCTTACACAT TTGGTCAAGGAACTAAACT GGAAATCAAA
hROR1 VH_27	457	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA	458	GAGGTGCAGCTGGTCGAAA

[0957]

		SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISRGGTTYYADSVKGRFTISADT SKETAYLQMNSLRAEDTAVYYCGR YDYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS		GTGGAGGCGGACTCGTGCA GCCCGGCGGTAGTCTGCGA TTGAGCTGTGCCGCGTCCG GCTTTACTTTCTCATCTTACG CTATGAGTTGGGTCCGCCA GGCCCCAGGCAAAGGACTG GAGTGGGTATCAGCCATCA GTAGGGGGGGAACTACCTA TTACGCAGATTCTGTGAAG GGACGCTTCACCATCAGCG CGGACACTAGCAAGGAGAC TGCCTACCTGCAAATGAATA GTCTGAGAGCCGAGGATAC CGCCGTGTACTATTGTGGC AGGTATGACTACGATGGCT ATTATGCTATGGATTACTGG GGCCAGGGGACGTTAGTGA CAGTAAGCTCT
hROR1 VL_27	459	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SPDINSYVAWYQQKPGKAPKLLIYR ANFLESGVPSRFSGSRSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGQG TKVEIK	460	GATATTCAGATGACCCAATC CCCTTCTTCTCTGAGCGCTT CTGTGGGCGATAGAGTTAC AATAACCTGTCGGGCGTCC CCAGACATTAACTCTTATGT AGCATGGTATCAGCAAAAG CCTGGAAAGGCACCAAAGT TACTGATCTACCGGGCCAAT TTTCTGGAGTCGGGCGTGC CCTCACGATTTAGCGGTAG CAGATCAGGCACAGACTTT ACTCTGACCATTAGCTCTCT GCAACCCGAGGACTTCGCC ACCTACTACTGTTTGCAGTA TGACGAGTTTCCATACACTT TTGGTCAAGGAACCAAAGT CGAAATCAAA
hROR1 VH_28	461	QIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAA SGFTFSSYAMSWVRQAPGKSFKW MGSISRGGTTYYSADFKGRFAITKD TSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR YDYDGYYAMDYWGQGTLVTVSS	462	CAGATACAGCTGGTGCAGT CTGGTGCCGAGGTTAAAAA GCCCGGAGCCTCGGTTAAA GTGAGTTGTGCGGCAAGCG GATTCACGTTCAGTTCCTAC GCTATGTCCTGGGTGCGGC AGGCTCCTGGCAAGTCATTT AAGTGGATGGGGTCGATCT CACGGGGTGGAACCACCTA

[0958]

[0959]

				TTACTCTGCCGACTTCAAGG GGAGATTTGCGATTACAAA AGATACAAGCGCCTCTACG GCCTACATGGAGTTAAGTA GCCTTAGAAGCGAAGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCC AGATATGACTATGACGGCT ACTACGCCATGGACTACTG GGGCCAGGGCACACTGGTT ACAGTCAGCTCT
hROR1 VL_28	463	DIVMTQSPDSLAVSLGERATISCKA SPDINSYLSWYQQKPGQPPKLLIYR ANRLVDGVPDRFSGSGSRTDFTLTI SSLQAEDVAVYYCLQYDEFPYTFGQ GTKVEIK	464	GATATCGTGATGACACAAA GCCCAGACAGTCTGGCAGT GTCCCTCGGCGAGCGCGCT ACCATCTCATGCAAAGCTAG TCCCGACATCAATTCCTATC TGTCCTGGTATCAGCAAAA ACCAGGCCAACCCCCCAAG CTGCTTATCTATCGGGCTAA CCGATTAGTCGATGGGGTG CCAGATAGATTTTCAGGCTC TGGTTCCCGGACAGATTTTA CTCTCACGATCTCCTCACTA CAGGCAGAAGATGTTGCAG TGTATTACTGCCTGCAATAC GACGAGTTCCCCTACACCTT CGGCCAAGGCACGAAAGTG GAGATCAAG
hROR scFv	465	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSSISRGGTTYYPDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGR YDYDGYYAMDYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPS SLSASVGDRVTITCKASPDINSYLN WYQQKPGKAPKLLIYRANRLVDGV PSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGAGTKVEIK	466	GAAGTGCAACTGGTCGAGT CTGGGGGCGGCCTTGTGCA ACCTGGAGGCAGCCTTCGA CTCAGTTGCGCCGCGTCTG GTTTTACCTTCTCCTCTTACG CGATGAGCTGGGTTCGCCA GGCCCCCGGCAAGGGACTT GAGTGGGTTAGTTCGATCT CCCGCGGAGGCACCACATA TTATCCTGACTCGGTTAAGG GACGCTTCACTATCTCTAGG GACAATTCAAAGAACACAC TGTATCTCCAAATGAACTCC TTGCGGGCCGAGGACACTG CTGTGTATTATTGCGGACG ATACGACTACGATGGGTAT TACGCCATGGATTACTGGG

[0960]

				GGCAAGGTACACTGGTCAC TGTGAGTTCG GGGGGCGGCGGAAGTGGT GGAGGGGGAAGTGGTGGA GGAGGAAGCGATATACAGA TGACACAGAGCCCTTCAAG TTTATCTGCAAGCGTCGGC GATCGTGTTACAATAACTTG CAAGGCATCTCCCGACATCA ATTCCTACCTCAACTGGTAT CAGCAGAAGCCTGGGAAG GCTCCTAAGCTGCTTATTTA CAGAGCAAATCGCCTGGTG GACGGCGTGCCCAGTCGGT TTTCCGGGTCTGGGAGCGG AACGGATTACACACTGACC ATCTCAAGCCTGCAACCCGA AGACTTCGCTACATATTACT GCCTTCAGTATGATGAGTTC CCATATACCTTCGGCGCTGG GACCAAGGTGGAGATAAAG

[0961] 항-ROR1 CDR

		서열번호
IMGT 방법		
VH-CDR-1	GFTFSSYA	715
VH-CDR-2	ISRGGTT	716
VH-CDR-3	GRYDYDGYYAMDY	717
Kabat 방법		
VH-CDR-1	SYAMS	718
VH-CDR-2	AISRGGTTYYADSVKG	719
VH-CDR-3	YDYDGYYAMDY	720
IMGT 방법		
VL-CDR-1	PDINSY	721
VL-CDR-2	RAN	722
VL-CDR-3	LQYDEFPYT	723
Kabat 방법		
VL-CDR-1	RASPDINSYLS	724
VL-CDR-2	RANTLES	725
VL-CDR-3	LQYDEFPYT	723

[0962]

[0963] ROR1-특이적 항원 결합 도메인 부분

VH 도메인 부분	GFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISRGGTTYYPDSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRYDYDGYYAMDY	서열번호: 726
VL 도메인 부분	ASPDINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYRANRLVDGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYT	서열번호: 727
VH 도메인 부분	SYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISRGGTTYYPDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGRYDYDGYYAMDY	서열번호: 728
VL 도메인 부분	PDINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYT	서열번호: 729

[0964]

[0965] 예시적인 스페이서 서열

CD8α 힌지	467	KPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACD	468	AAGCCCACCACCACCCCTGC CCCTAGACCTCCAACCCCAG CCCCTACAATCGCCAGCCAG CCCCTGAGCCTGAGGCCCG AAGCCTGTAGACCTGCCGC TGGCGGAGCCGTGCACACC AGAGGCCTGGATTTCGCCT GCGAC
CD8α 힌지-상동 줄기 확장 영역	469	KPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EASRPAAGGAVHTRGLDFASD	470	AAGCCTACCACCACCCCCGC ACCTCGTCCTCCAACCCCTG CACCTACGATTGCCAGTCAG CCTCTTTCACTGCGGCCTGA GGCCAGCAGACCAGCTGCC GGCGGTGCCGTCCATACAA GAGGACTGGACTTCGCGTC CGAT
CD8α 힌지-상동 줄기 확장 영역	469	KPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EASRPAAGGAVHTRGLDFASD	471	AAACCTACTACCACTCCAGC CCCAAGGCCCCCAACCCCA GCACCGACTATCGCATCACA GCCTTTGTCACTGCGTCCTG AAGCCAGCCGGCCAGCTGC AGGGGGGGCCGTCCACACA AGGGGACTCGACTTTGCGA GTGAT
CD8α 힌지-상동 줄기 확장 영역	469	KPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EASRPAAGGAVHTRGLDFASD	472	AAACCTACTACAACTCCTGC CCCCCGGCCTCCTACACCAG CTCCTACTATCGCCTCCCAG CCACTCAGTCTCAGACCCGA GGCTTCTAGGCCAGCGGCC GGAGGCGCGGTCCACACCC GCGGGCTGGACTTTGCATC CGAT
CD8α 힌지 및 2 개의 CD8α-상동 줄기 확장 영역	473	KPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EASRPAAGGAVHTRGLDFASDKPT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAS RPAAGGAVHTRGLDFASDKPTTTP APRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPA AGGAVHTRGLDFACD	474	AAGCCTACCACCACCCCCGC ACCTCGTCCTCCAACCCCTG CACCTACGATTGCCAGTCAG CCTCTTTCACTGCGGCCTGA GGCCAGCAGACCAGCTGCC GGCGGTGCCGTCCATACAA GAGGACTGGACTTCGCGTC

[0966]

				CGATAAACCTACTACCACTC CAGCCCCAAGGCCCCCAAC CCCAGCACCGACTATCGCAT CACAGCCTTTGTCACTGCGT CCTGAAGCCAGCCGGCCAG CTGCAGGGGGGGCCGTCCA CACAAGGGGACTCGACTTT GCGAGTGATAAGCCCACCA CCACCCCTGCCCCTAGACCT CCAACCCCAGCCCCTACAAT CGCCAGCCAGCCCCTGAGC CTGAGGCCCGAAGCCTGTA GACCTGCCGCTGGCGGAGC CGTGCACACCAGAGGCCTG GATTTCGCCTGCGAC

[0967]

[0968] 예시적인 막관통 도메인 서열

CD8α 막관통 도메인	475	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNH RN	476	ATCTACATCTGGGCCCCTCT GGCCGGCACCTGTGGCGTG CTGCTGCTGAGCCTGGTCAT CACCCTGTACTGCAACCACC GGAAT
CD28 막관통 도메인	477	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIF WVRSKRS	478	TTTTGGGTGCTGGTGGTGG TTGGTGGAGTCCTGGCTTG CTATAGCTTGCTAGTAACAG TGGCCTTTATTATTTTCTGG GTGAGGAGTAAGAGGAGC

[0969]

[0970] 예시적인 세포내 신호전달 도메인 서열

CD3ζ 신호전달 도메인	479	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALPPR	480	CGGGTGAAGTTCAGCCGGA GCGCCGACGCCCCTGCCTA CCAGCAGGGCCAGAACCAG CTGTACAACGAGCTGAACC TGGGCCGGAGGGAGGAGT ACGACGTGCTGGACAAGCG GAGAGGCCGGGACCCTGA GATGGGCGGCAAGCCCCG GAGAAAGAACCCTCAGGAG GGCCTGTATAACGAACTGC AGAAAGACAAGATGGCCGA GGCCTACAGCGAGATCGGC ATGAAGGGCGAGCGGCGG AGGGGCAAGGGCCACGAC GGCCTGTACCAGGGCCTGA GCACCGCCACCAAGGATAC CTACGACGCCCTGCACATGC AGGCCCTGCCCCCCAGA
CD28 공자극 도메인	481	RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPT RKHYQPYAPPRDFAAYRS	482	AGGAGCAAGCGGAGCAGA GGCGGCCACAGCGACTACA TGAACATGACCCCCCGGAG GCCTGGCCCCACCCGGAAG CACTACCAGCCCTACGCCCC TCCCAGGGACTTCGCCGCCT ACCGGAGC
4-1BB 공자극 도메인	483	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCEL	484	AAGAGAGGCCGGAAGAAA CTGCTGTACATCTTCAAGCA GCCCTTCATGCGGCCCGTG CAGACCACCCAGGAAGAGG ACGGCTGCAGCTGCCGGTT CCCCGAGGAAGAGGAAGG CGGCTGCGAACTG
DNAX-활성화 단백질 10(DAP10) 공자극 도메인	485	LCARPRRSPAQEDGKVYINMPGRG	486	CTGTGCGCACGCCCACGCC GCAGCCCCGCCCAAGAAGA TGGCAAAGTCTACATCAAC ATGCCAGGCAGGGGC
DNAX-활성화 단백질	487	YFLGRLVPRGRGAAEAATRKQRITE TESPYQELQGQRSDVYSDLNTQRP	488	TACTTCCTGGGCCGGCTGG TCCCTCGGGGGCGAGGGGC

[0971]

12(DAP12) 공자극		YYK		TGCGGAGGCAGCGACCCG GAAACAGCGTATCACTGAG ACCGAGTCGCCTTATCAGG AGCTCCAGGGTCAGAGGTC GGATGTCTACAGCGACCTC AACACACAGAGGCCGTATT ACAAA

[0972]

[0973] 예시적인 신호 펩티드 서열

GM-CSFRa 신호 펩티드	489	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP	490	ATGCTGCTGCTGGTGACCA GCCTGCTGCTGTGTGAGCT GCCCCACCCCGCCTTTCTGC TGATCCCC
Ig 카파 신호 펩티드	491	MRLPAQLLGLLMLWVPGSSG	492	ATGAGGCTCCCTGCTCAGCT CCTGGGGCTGCTAATGCTCT GGGTCCCAGGATCCAGTGG G
면역-글로불린 E 신호 펩티드	493	MDWTWILFLVAAATRVHS	494	ATGGATTGGACCTGGATTCT GTTTCTGGTGGCCGCTGCCA CAAGAGTGCACAGC
CD8α 신호 펩티드	495	MALPVTALLLPLALLLHAARP	496	ATGGCGCTGCCCGTGACCG CCTTGCTCCTGCCGCTGGCC TTGCTGCTCCACGCCGCCAG GCCG
마우스 Ig VH 영역 3 신호 펩티드	497	MGWSCIILFLVATATGVHS	498	ATGGGCTGGTCCTGCATCAT CCTGTTTCTGGTGGCTACCG CCACCGGCGTGCACAGC
β2M 신호 펩티드	499	MSRSVALAVLALLSLSGLEA	500	ATGTCTCGCTCCGTGGCCTT AGCTGTGCTCGCGCTACTCT CTCTTTCTGGCCTGGAGGCT
아주로시딘 신호 펩티드	501	MTRLTVLALLAGLLASSRA	502	ATGACCCGGCTGACAGTCCT GGCCCTGCTGGCTGGTCTG CTGGCGTCCTCGAGGGCC
인간 혈청 알부민 신호 펩티드	503	MKWVTFISLLFLFSSAYS	504	ATGAAGTGGGTAACCTTTAT TTCCCTTCTTTTTCTCTTTAG CTCGGCTTATTCC
A2M 수용체 연관 단백질 신호 펩티드	505	MGKNKLLHPSLVLLLLVLLPTDA	506	ATGGGGAAGAACAAACTCC TTCATCCAAGTCTGGTTCTT CTCCTCTTGGTCCTCCTGCCC ACAGACGCC
IGHV3-23 신호 펩티드	507	MEFGLSWLFLVAILKGVQC	508	ATGGAGTTTGGGCTGAGCT GGCTTTTTCTTGTGGCTATTT TAAAAGGTGTCCAGTGT
IGKV1-D33(HuL1)신호 펩티드	509	MDMRVPAQLLGLLLLWLSGARC	510	ATGGACATGAGGGTCCCTG CTCAGCTCCTGGGGCTCCTG CTGCTCTGGCTCTCAGGTGC CAGATGT
IGHV3-33(L14F)(HuH7) 신호 펩티드	511	MEFGLSWVFLVALFRGVQC	512	ATGGAGTTTGGGCTGAGCT GGGTTTTCCTCGTTGCTCTTT TTAGAGGTGTCCAGTGT
TVB2(T21A) 신호 펩티드	513	MGTSLLCWMALCLLGADHADA	514	ATGGGCACCAGCCTCCTCTG CTGGATGGCCCTGTGTCTCC TGGGGGCAGATCACGCAGA TGCT
CD52 신호 펩티드	515	MKRFLFLLLTISLLVMVQIQTGLS	516	ATGAAGCGCTTCCTCTTCCT CCTACTCACCATCAGCCTCC TGGTTATGGTACAGATACAA ACTGGACTCTCA
저친화성 신경 성장 인자 수용체(LNGFR, TNFRSF16) 신호 펩티드	517	MGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVS LGGA	518	ATGGGGGCAGGTGCCACCG GCCGCGCCATGGACGGGCC GCGCCTGCTGCTGTTGCTGC TTCTGGGGGTGTCCCTTGGA GGTGCC

[0974]

[0975]

[0976] 예시적인 사이토카인 서열

IL-15	519	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATL YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVI SLESGDASIHDTVENLIILANNSLSS NGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQ SFVHIVQMFINTS	520	AACTGGGTGAATGTGATCA GCGACCTGAAGAAGATCGA GGATCTGATCCAGAGCATG CACATTGATGCCACCCTGTA CACAGAATCTGATGTGCAC CCTAGCTGTAAAGTGACCG CCATGAAGTGTTTTCTGCTG GAGCTGCAGGTGATTTCTCT GGAAAGCGGAGATGCCTCT ATCCACGACACAGTGGAGA ATCTGATCATCCTGGCCAAC AATAGCCTGAGCAGCAATG GCAATGTGACAGAGTCTGG CTGTAAGGAGTGTGAGGAG CTGGAGGAGAAGAACATCA AGGAGTTTCTGCAGAGCTT TGTGCACATCGTGCAGATG TTCATCAATACAAGC
IL-15Rα	521	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRE RYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKA TNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRP APPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEP AASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLM PSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTT AKNWELTASASHQPPGVYPQGHS DTTVAISTSTVLLCGLSAVSLL아실K SRQTPPLASVEMEAMEALPVTWG TSSRDEDLENCSHHL	522	ATTACATGCCCTCCTCCAAT GTCTGTGGAGCACGCCGAT ATTTGGGTGAAGTCCTACA GCCTGTACAGCAGAGAGAG ATACATCTGCAACAGCGGC TTTAAGAGAAAGGCCGGCA CCTCTTCTCTGACAGAGTGC GTGCTGAATAAGGCCACAA ATGTGGCCCACTGGACAAC ACCTAGCCTGAAGTGCATTA GAGATCCTGCCCTGGTCCA CCAGAGGCCTGCCCCTCCAT CTACAGTGACAACAGCCGG AGTGACACCTCAGCCTGAA TCTCTGAGCCCTTCTGGAAA AGAACCTGCCGCCAGCTCTC CTAGCTCTAATAATACCGCC GCCACAACAGCCGCCATTG TGCCTGGATCTCAGCTGAT GCCTAGCAAGTCTCCTAGCA CAGGCACAACAGAGATCAG CAGCCACGAATCTTCTCACG GAACACCTTCTCAGACCACC GCCAAGAATTGGGAGCTGA

[0977]

				CAGCCTCTGCCTCTCACCAG CCTCCAGGAGTGTATCCTCA GGGCCACTCTGATACAACA GTGGCCATCAGCACATCTAC AGTGCTGCTGTGTGGACTG TCTGCCGTGTCTCTGCTGGC CTGTTACCTGAAGTCTAGAC AGACACCTCCTCTGGCCTCT GTGGAGATGGAGGCCATG GAAGCCCTGCCTGTGACAT GGGGAACAAGCAGCAGAG ATGAGGACCTGGAGAATTG TTCTCACCACCTG
mbIL15	523	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATL YTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVI SLESGDASIHDTVENLIILANNSLSS NGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQ SFVHIVQMFINTSSGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGSLQITCPPPMS VEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGF KRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT TPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTT AGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSN NTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGT TEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTA SASHQPPGVYPQGHSDTTVAISTST VLLCGLSAVSLLACYLKSRQTPPLAS VEMEAMEALPVTWGTSSRDEDLE NCSHHL	524	AACTGGGTGAATGTGATCA GCGACCTGAAGAAGATCGA GGATCTGATCCAGAGCATG CACATTGATGCCACCCTGTA CACAGAATCTGATGTGCAC CCTAGCTGTAAAGTGACCG CCATGAAGTGTTTTCTGCTG GAGCTGCAGGTGATTTCTCT GGAAAGCGGAGATGCCTCT ATCCACGACACAGTGGAGA ATCTGATCATCCTGGCCAAC AATAGCCTGAGCAGCAATG GCAATGTGACAGAGTCTGG CTGTAAGGAGTGTGAGGAG CTGGAGGAGAAGAACATCA AGGAGTTTCTGCAGAGCTT TGTGCACATCGTGCAGATG TTCATCAATACAAGCTCTGG CGGAGGATCTGGAGGAGG CGGATCTGGAGGAGGAGG CAGTGGAGGCGGAGGATCT GGCGGAGGATCTCTGCAGA TTACATGCCCTCCTCCAATG TCTGTGGAGCACGCCGATA TTTGGGTGAAGTCCTACAG CCTGTACAGCAGAGAGAGA TACATCTGCAACAGCGGCTT TAAGAGAAAGGCCGGCACC TCTTCTCTGACAGAGTGCGT GCTGAATAAGGCCACAAAT GTGGCCCACTGGACAACAC

[0978]

				CTAGCCTGAAGTGCATTAG AGATCCTGCCCTGGTCCACC AGAGGCCTGCCCCTCCATCT ACAGTGACAACAGCCGGAG TGACACCTCAGCCTGAATCT CTGAGCCCTTCTGGAAAAG AACCTGCCGCCAGCTCTCCT AGCTCTAATAATACCGCCGC CACAACAGCCGCCATTGTG CCTGGATCTCAGCTGATGCC TAGCAAGTCTCCTAGCACA GGCACAACAGAGATCAGCA GCCACGAATCTTCTCACGGA ACACCTTCTCAGACCACCGC CAAGAATTGGGAGCTGACA GCCTCTGCCTCTCACCAGCC TCCAGGAGTGTATCCTCAG GGCCACTCTGATACAACAG TGGCCATCAGCACATCTACA GTGCTGCTGTGTGGACTGT CTGCCGTGTCTCTGCTGGCC TGTTACCTGAAGTCTAGACA GACACCTCCTCTGGCCTCTG TGGAGATGGAGGCCATGGA AGCCCTGCCTGTGACATGG GGAACAAGCAGCAGAGAT GAGGACCTGGAGAATTGTT CTCACCACCTG
mbIL15 + IgE 신호 펩티드	525	MDWTWILFLVAAATRVHSNWVN VISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESD VHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESG DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVT ESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIV QMFINTSSGGGSGGGGSGGGGSG GGGSGGGSLQITCPPPMSVEHADI WVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGT SSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQ PESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATT AAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHE SSHGTPSQTTAKNWELTASASHQP PGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGL SAVSLLACYLKSRQTPPLASVEMEA MEALPVTWGTSSRDEDLENCSHHL	526	ATGGATTGGACCTGGATTC TGTTTCTGGTGGCCGCTGCC ACAAGAGTGCACAGCAACT GGGTGAATGTGATCAGCGA CCTGAAGAAGATCGAGGAT CTGATCCAGAGCATGCACA TTGATGCCACCCTGTACACA GAATCTGATGTGCACCCTA GCTGTAAAGTGACCGCCAT GAAGTGTTTTCTGCTGGAG CTGCAGGTGATTTCTCTGGA AAGCGGAGATGCCTCTATC CACGACACAGTGGAGAATC TGATCATCCTGGCCAACAAT AGCCTGAGCAGCAATGGCA ATGTGACAGAGTCTGGCTG

[0979]

				TAAGGAGTGTGAGGAGCTG GAGGAGAAGAACATCAAG GAGTTTCTGCAGAGCTTTGT GCACATCGTGCAGATGTTC ATCAATACAAGCTCTGGCG GAGGATCTGGAGGAGGCG GATCTGGAGGAGGAGGCA GTGGAGGCGGAGGATCTG GCGGAGGATCTCTGCAGAT TACATGCCCTCCTCCAATGT CTGTGGAGCACGCCGATAT TTGGGTGAAGTCCTACAGC CTGTACAGCAGAGAGAGAT ACATCTGCAACAGCGGCTTT AAGAGAAAGGCCGGCACCT CTTCTCTGACAGAGTGCGT GCTGAATAAGGCCACAAAT GTGGCCCACTGGACAACAC CTAGCCTGAAGTGCATTAG AGATCCTGCCCTGGTCCACC AGAGGCCTGCCCCTCCATCT ACAGTGACAACAGCCGGAG TGACACCTCAGCCTGAATCT CTGAGCCCTTCTGGAAAAG AACCTGCCGCCAGCTCTCCT AGCTCTAATAATACCGCCGC CACAACAGCCGCCATTGTG CCTGGATCTCAGCTGATGCC TAGCAAGTCTCCTAGCACA GGCACAACAGAGATCAGCA GCCACGAATCTTCTCACGGA ACACCTTCTCAGACCACCGC CAAGAATTGGGAGCTGACA GCCTCTGCCTCTCACCAGCC TCCAGGAGTGTATCCTCAG GGCCACTCTGATACAACAG TGGCCATCAGCACATCTACA GTGCTGCTGTGTGGACTGT CTGCCGTGTCTCTGCTGGCC TGTTACCTGAAGTCTAGACA GACACCTCCTCTGGCCTCTG TGGAGATGGAGGCCATGGA AGCCCTGCCTGTGACATGG GGAACAAGCAGCAGAGAT GAGGACCTGGAGAATTGTT CTCACCACCTG

[0980]

[0981] 예시적인 링커 서열

링커 이름	서열 번호	아미노산 서열	서열번호	폴리뉴클레오티드 서열
위트로우 링커	527	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	528	GGCAGCACCTCCGGCAGCGG CAAGCCTGGCAGCGGCGAGG GCAGCACCAAGGGC
링커	529	SGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GSLQ	530	TCTGGCGGAGGATCTGGAGG AGGCGGATCTGGAGGAGGAG GCAGTGGAGGCGGAGGATCT GGCGGAGGATCTCTGCAG
GSG 링커	531	GSG	532	GGAAGCGGA
SGSG 링커	533	SGSG	534	AGTGGCAGCGGC
(G4S)3 링커	535	GGGGSGGGGSGGGGS	536	GGTGGCGGTGGCTCGGGCGG TGGTGGGTCGGGTGGCGGCG GATCT
퓨린 절단 부위/ 퓨린링크1	537	RAKR	538	CGTGCAAAGCGT
Fmdv	539	RAKRAPVKQTLNFDLLKLAGDVESN PGP	540	AGAGCCAAGAGGGCACCGGT GAAACAGACTTTGAATTTTGA CCTTCTGAAGTTGGCAGGAGA CGTTGAGTCCAACCCTGGGCC C
토세아 아시그나(Thosea asigna) 바이러스 2A 영역(T2A)	541	EGRGSLLTCGDVEENPGP	542	GAGGGCAGAGGAAGTCTGCT AACATGCGGTGACGTCGAGG AGAATCCTGGACCT
퓨린-GSG-T2A	543	RAKRGSGEGRGSLLTCGDVEENPG P	544	AGAGCTAAGAGGGGAAGCGG AGAGGGCAGAGGAAGTCTGC TAACATGCGGTGACGTCGAGG AGAATCCTGGACCT
퓨린-SGSG-T2A	545	RAKRSGSGEGRGSLLTCGDVEENP GP	546	AGGGCCAAGAGGAGTGGCAG CGGCGAGGGCAGAGGAAGTC TTCTAACATGCGGTGACGTGG AGGAGAATCCCGGCCCT
돼지 테쇼바이러스-1 2A 영역(P2A)	547	ATNFSLLKQAGDVEENPGP	548	GCAACGAACTTCTCTCTCCTAA AACAGGCTGGTGATGTGGAG GAGAATCCTGGTCCA
GSG-P2A	549	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	550	GGAAGCGGAGCTACTAACTTC AGCCTGCTGAAGCAGGCTGG AGACGTGGAGGAGAACCCTG GACCT
말 비염 A	551	QCTNYALLKLAGDVESNPGP	552	CAGTGTACTAATTATGCTCTCT

[0982]

링커 이름	서열 번호	아미노산 서열	서열번호	폴리뉴클레오티드 서열
바이러스 2A 영역(E2A)				TGAAATTGGCTGGAGATGTTG AGAGCAACCCTGGACCT
구제역 바이러스 2A 영역(F2A)	553	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	554	GTCAAACAGACCCTAAACTTT GATCTGCTAAAACTGGCCGGG GATGTGGAAAGTAATCCCGGC CCC
FP2A	555	RAKRAPVKQGSGATNFSLLKQAGD VEENPGP	556	CGTGCAAAGCGTGCACCGGTG AAACAGGGAAGCGGAGCTAC TAACTTCAGCCTGCTGAAGCA GGCTGGAGACGTGGAGGAGA ACCCTGGACCT
링커-GSG	557	APVKQGSG	558	GCACCGGTGAAACAGGGAAG CGGA
링커	559	GGGGSGGGSGGGGSGGGGS	560	GGTGGCGGTGGCTCGGGCGG TGGTGGGTCGGGTGGCGGCG GATCTGGTGGCGGTGGCTCG
링커	561	APVKQ	562	GCACCGGTGAAACAG
링커	563	A(EAAAK)nA(n = 2-5)	564	

[0983]

[0984] 예시적인 세포 태그 서열

	서열번호	아미노산 서열	서열번호	폴리뉴클레오티드 서열
HER1 도메인 III	565	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHF KNCTSISGDLHILPVAFRGDSFTHTP PLDPQELD ILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHA FENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNI TSLGLRSL KEISDGDVIISGNKNLCYANTINWK KLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATG Q	566	CGCAAAGTGTGTAACGGAA TAGGTATTGGTGAATTTAA AGACTCACTCTCCATAAATG CTACGAATATTAAACACTTC AAAAACTGCACCTCCATCAG TGGCGATCTCCACATCCTGC CGGTGGCATTTAGGGGTGA CTCCTTCACACATACTCCTC CTCTGGATCCACAGGAACT GGATATTCTGAAAACCGTA AAGGAAATCACAGGGTTTT TGCTGATTCAGGCTTGGCCT GAAAACAGGACGGACCTCC ATGCCTTTGAGAACCTAGA AATCATACGCGGCAGGACC AAGCAACATGGTCAGTTTTC TCTTGCAGTCGTCAGCCTGA ACATAACATCCTTGGGATTA CGCTCCCTCAAGGAGATAA GTGATGGAGATGTGATAAT TTCAGGAAACAAAAATTTGT GCTATGCAAATACAATAAA CTGGAAAAAACTGTTTGGG ACCTCCGGTCAGAAAACCA AAATTATAAGCAACAGAGG TGAAAACAGCTGCAAGGCC ACAGGCCAG
HER1 절두된 도메인 IV	567	VCHALCSPEGCWGPEPRDCVS	568	GTCTGCCATGCCTTGTGCTC CCCCGAGGGCTGCTGGGGC CCGGAGCCCAGGGACTGCG TCTCT
HER1t	569	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHF KNCTSISGDLHILPVAFRGDSFTHTP PLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWP ENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQF SLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIIS GNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKT KIISNRGENSCKATGQVCHALCSPE	570	CGCAAAGTGTGTAACGGAA TAGGTATTGGTGAATTTAA AGACTCACTCTCCATAAATG CTACGAATATTAAACACTTC AAAAACTGCACCTCCATCAG TGGCGATCTCCACATCCTGC CGGTGGCATTTAGGGGTGA

[0985]

[0986]

		GCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECV DKCNLLEGEPREFVENSECIQCHPE CLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHY IDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVW KYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGP GLEGCPTNGPKIPSIATGMVGALLL LLVVALGIGLFM		CTCCTTCACACATACTCCTC CTCTGGATCCACAGGAACT GGATATTCTGAAAACCGTA AAGGAAATCACAGGGTTTT TGCTGATTCAGGCTTGGCCT GAAAACAGGACGGACCTCC ATGCCTTTGAGAACCTAGA AATCATACGCGGCAGGACC AAGCAACATGGTCAGTTTTC TCTTGCAGTCGTCAGCCTGA ACATAACATCCTTGGGATTA CGCTCCCTCAAGGAGATAA GTGATGGAGATGTGATAAT TTCAGGAAACAAAAATTTGT GCTATGCAAATACAATAAA CTGGAAAAAACTGTTTGGG ACCTCCGGTCAGAAAACCA AAATTATAAGCAACAGAGG TGAAAACAGCTGCAAGGCC ACAGGCCAGGTCTGCCATG CCTTGTGCTCCCCCGAGGG CTGCTGGGGCCCGGAGCCC AGGGACTGCGTCTCTTGCC GGAATGTCAGCCGAGGCAG GGAATGCGTGGACAAGTGC AACCTTCTGGAGGGTGAGC CAAGGGAGTTTGTGGAGAA CTCTGAGTGCATACAGTGC CACCCAGAGTGCCTGCCTCA GGCCATGAACATCACCTGC ACAGGACGGGGACCAGAC AACTGTATCCAGTGTGCCCA CTACATTGACGGCCCCCACT GCGTCAAGACCTGCCCGGC AGGAGTCATGGGAGAAAAC AACACCCTGGTCTGGAAGT ACGCAGACGCCGGCCATGT GTGCCACCTGTGCCATCCAA ACTGCACCTACGGATGCACT GGGCCAGGTCTTGAAGGCT GTCCAACGAATGGGCCTAA GATCCCGTCCATCGCCACTG GGATGGTGGGGGCCCTCCT CTTGCTGCTGGTGGTGGCC

				CTGGGGATCGGCCTCTTCATG
HER1t-1	571	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSGGGGSGGGSGGGGSGGGGSFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRS	572	CGCAAAGTGTGTAACGGAATAGGTATTGGTGAATTTAAAGACTCACTCTCCATAAATGCTACGAATATTAAACACTTCAAAAACTGCACCTCCATCAGTGGCGATCTCCACATCCTGCCGGTGGCATTTAGGGGTGACTCCTTCACACATACTCCTCCTCTGGATCCACAGGAACTGGATATTCTGAAAACCGTAAAGGAAATCACAGGGTTTTTGCTGATTCAGGCTTGGCCTGAAAACAGGACGGACCTCCATGCCTTTGAGAACCTAGAAATCATACGCGGCAGGACCAAGCAACATGGTCAGTTTTCTCTTGCAGTCGTCAGCCTGAACATAACATCCTTGGGATTACGCTCCCTCAAGGAGATAAGTGATGGAGATGTGATAATTTCAGGAAACAAAAAATTTGTGCTATGCAAATACAATAAACTGGAAAAAACTGTTTGGGACCTCCGGTCAGAAAACCAAAATTATAAGCAACAGAGGTGAAAACAGCTGCAAGGCCACAGGCCAGGTCTGCCATGCCTTGTGCTCCCCCGAGGGCTGCTGGGGCCCGGAGCCCAGGGACTGCGTCTCTGGTGGCGGTGGCTCGGGCGGTGGTGGGTCGGGTGGCGGCGGATCTGGTGGCGGTGGCTCGTTTTGGGTGCTGGTGGTGGTTGGTGGAGTCCTGGCTTGCTATAGCTTGCTAGTAACAGTGGCCTTTATTATTTTCTGGGTGAGGAGTAAGAGGAGCTAA
FL CD20	573	MTTPRNSVNGTFPAEPMKGPIAMQSGPKPLFRRMSSLVGPTQSFFMRESKTLGAVQIMNGLFHIALGGLLMI	574	ATGACAACACCCAGAAATTCAGTAAATGGGACTTTCCCGGCAGAGCCAATGAAAGGC

[0987]

		PAGIYAPICVTVWYPLWGGIMYIIS GSLLAATEKNSRKCLVKGKMIMNS LSLFAAISGMILSIMDILNIKISHFLK MESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSE KNSPSTQYCYSIQSLFLGILSVMLIFA FFQELVIAGIVENEWKRTCSRPKSNI VLLSAEEKKEQTIEIKEEVVGLTETSS QPKNEEDIEIIPIQEEEEEETETNFPE PPQDQESSPIENDSSP		CCTATTGCTATGCAATCTGG TCCAAAACCACTCTTCAGGA GGATGTCTTCACTGGTGGG CCCCACGCAAAGCTTCTTCA TGAGGGAATCTAAGACTTT GGGGGCTGTCCAGATTATG AATGGGCTCTTCCACATTGC CCTGGGGGGTCTTCTGATG ATCCCAGCAGGGATCTATG CACCCATCTGTGTGACTGTG TGGTACCCTCTCTGGGGAG GCATTATGTATATTATTTCC GGATCACTCCTGGCAGCAA CGGAGAAAAACTCCAGGAA GTGTTTGGTCAAAGGAAAA ATGATAATGAATTCATTGAG CCTCTTTGCTGCCATTTCTG GAATGATTCTTTCAATCATG GACATACTTAATATTAAAAT TTCCCATTTTTTAAAAATGG AGAGTCTGAATTTTATTAGA GCTCACACACCATATATTAA CATATACAACTGTGAACCA GCTAATCCCTCTGAGAAAA ACTCCCCATCTACCCAATAC TGTTACAGCATACAATCTCT GTTCTTGGGCATTTTGTCAG TGATGCTGATCTTTGCCTTC TTCCAGGAACTTGTAATAGC TGGCATCGTTGAGAATGAA TGGAAAAGAACGTGCTCCA GACCCAAATCTAACATAGTT CTCCTGTCAGCAGAAGAAA AAAAAGAACAGACTATTGA AATAAAAGAAGAAGTGGTT GGGCTAACTGAAACATCTTC CCAACCAAAGAATGAAGAA GACATTGAAATTATTCCAAT CCAAGAAGAGGAAGAAGA AGAAACAGAGACGAACTTT CCAGAACCTCCCCAAGATCA GGAATCCTCACCAATAGAA AATGACAGCTCTCCT
CD20t-1	575	MTTPRNSVNGTFPAEPMKGPIAM	576	ATGACCACACCACGGAACT

[0988]

[0989]

		QSGPKPLFRRMSSLVGPTQSFFMR ESKTLGAVQIMNGLFHIALGGLLMI PAGIYAPICVTVWYPLWGGIMYIIS GSLLAATEKNSRKCLVKGKMIMNS LSLFAAISGMILSIMDILNIKISHFLK MESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSE KNSPSTQYCYSIQSLFLGILSVMLIFA FFQELVIAGIVENEWKRTCSRPKSNI VLLSAEEKKEQTIEIKEEVVGLTETSS QPKNEEDIE		CTGTGAATGGCACCTTCCCA GCAGAGCCAATGAAGGGAC CAATCGCAATGCAGAGCGG ACCCAAGCCTCTGTTTCGGA GAATGAGCTCCCTGGTGGG CCCAACCCAGTCCTTCTTTA TGAGAGAGTCTAAGACACT GGGCGCCGTGCAGATCATG AACGGACTGTTCCACATCGC CCTGGGAGGACTGCTGATG ATCCCAGCCGGCATCTACGC CCCTATCTGCGTGACCGTGT GGTACCCTCTGTGGGGCGG CATCATGTATATCATCTCCG GCTCTCTGCTGGCCGCCACA GAGAAGAACAGCAGGAAG TGTCTGGTGAAGGGCAAGA TGATCATGAATAGCCTGTCC CTGTTTGCCGCCATCTCTGG CATGATCCTGAGCATCATG GACATCCTGAACATCAAGA TCAGCCACTTCCTGAAGATG GAGAGCCTGAACTTCATCA GAGCCCACACCCCTTACATC AACATCTATAATTGCGAGCC TGCCAACCCATCCGAGAAG AATTCTCCAAGCACACAGTA CTGTTATTCCATCCAGTCTC TGTTCCTGGGCATCCTGTCT GTGATGCTGATCTTTGCCTT CTTTCAGGAGCTGGTCATC GCCGGCATCGTGGAGAACG AGTGGAAGAGGACCTGCAG CCGCCCCAAGTCCAATATCG TGCTGCTGTCCGCCGAGGA GAAGAAGGAGCAGACAATC GAGATCAAGGAGGAGGTG GTGGGCCTGACCGAGACAT CTAGCCAGCCTAAGAATGA GGAGGATATCGAG

[0990] **예시적인 벡터 서열**

인간 EF1A1 프로모터			577	GCCGCAATAAAATATCTTTA TTTTCATTACATCTGTGTGTT GGTTTTTTGTGTGAATCGTA ACTAACATACGCTCTCCATC AAAACAAAACGAAACAAAA CAAACTAGCAAAATAGGCT GTCCCCAGTGCAAGTGCAG GTGCCAGAACATTTCTCTAT CGAAGGATCTGCGATCGCT CCGGTGCCCGTCAGTGGGC AGAGCGCACATCGCCCACA GTCCCCGAGAAGTTGGGGG GAGGGGTCGGCAATTGAAC CGGTGCCTAGAGAAGGTGG CGCGGGGTAAACTGGGAAA GTGATGTCGTGTACTGGCTC CGCCTTTTTCCCGAGGGTGG GGGAGAACCGTATATAAGT GCAGTAGTCGCCGTGAACG TTCTTTTTCGCAACGGGTTT GCCGCCAGAACACAG
인간 CMV 급초기 프로모터			578	GTGATGCGGTTTTGGCAGT ACATCAATGGGCGTGGATA GCGGTTTGACTCACGGGGA TTTCCAAGTCTCCACCCCATT GACGTCAATGGGAGTTTGT TTTGGCACCAAAATCAACGG GACTTTCCAAAATGTCGTAA CAACTCCGCCCCATTGACGC AAATGGGCGGTAGGCGTGT ACGGTGGGAGGTCTATATA AGCAGAGCTC
ColE1 ORI			579	TGTGAGCAAAAGGCCAGCA AAAGGCCAGGAACCGTAAA AAGGCCGCGTTGCTGGCGT TTTTCCATAGGCTCCGCCCC CCTGACGAGCATCACAAAA ATCGACGCTCAAGTCAGAG GTGGCGAAACCCGACAGGA CTATAAAGATACCAGGCGTT TCCCCCTGGAAGCTCCCTCG TGCGCTCTCCTGTTCCGACC

[0991]

[0992]

				CTGCCGCTTACCGGATACCT GTCCGCCTTTCTCCCTTCGG GAAGCGTGGCGCTTTCTCAT AGCTCACGCTGTAGGTATCT CAGTTCGGTGTAGGTCGTTC GCTCCAAGCTGGGCTGTGT GCACGAACCCCCCGTTCAGC CCGACCGCTGCGCCTTATCC GGTAACTATCGTCTTGAGTC CAACCCGGTAAGACACGAC TTATCGCCACTGGCAGCAGC CACTGGTAACAGGATTAGC AGAGCGAGGTATGTAGGCG GTGCTACAGAGTTCTTGAA GTGGTGGCCTAACTACGGC TACACTAGAAGAACAGTATT TGGTATCTGCGCTCTGCTGA AGCCAGTTACCTTCGGAAAA AGAGTTGGTAGCTCTTGATC CGGCAAACAAACCACCGCT GGTAGCGGTGGTTTTTTTGT TTGCAAGCAGCAGATTACG CGCAGAAAAAAAGGATCTC AAGAAGATCCTTTGATCTTT TCTACGGGG
왼쪽 트랜스포존 반복 영역			580	CTACAGTTGA AGTCGGAAGT TTACATACAC TTAAGTTGGA GTCATTAAAA CTCGTTTTTC AACTACTCCA CAAATTTCTT GTTAACAAAC AATAGTTTTG GCAAGTCAGT TAGGACATCT ACTTTGTGCA TGACACAAGT CATTTTTCCA ACAATTGTTT ACAGACAGAT TATTTCACTT ATAATTCACT GTATCACAAT TCCAGTGGGT CAGAAGTTTA CATACACTAA GTTGACTGTG CCTTTAAACA GCTTGGAAAA TTCCAGAAAA

[0993]

				TGATGTCATG GCTTTAG
오른쪽 트랜스포존 반복 영역			581	GTGGAAGGCT ACTCGAAATG TTTGACCCAA GTTAAACAAT TTAAAGGCAA TGCTACCAAA TACTAATTGA GTGTATGTTA ACTTCTGACC CACTGGGAAT GTGATGAAAG AAATAAAAGC TGAAATGAAT CATTCTCTCT ACTATTATTC TGATATTTCA CATTCTTAAA ATAAAGTGGT GATCCTAACT GACCTTAAGA CAGGGAATCT TTACTCGGAT TAAATGTCAG GAATTGTGAA AAAGTGAGTT TAAATGTATT TGGCTAAGGT GTATGTAAAC TTCCGACTTC AACTGTAGG

[0994] **예시적인 대조군 서열**

miRNA 표적	서열번호	miRNA 백본	프리-miRNA의 DNA 서열
스크램블 대조군 2	582	miR206, 더 짧은 아암	GATGCTACAAGTGGCCCACTTCTGAGATGCGGGCTGCTTCT GGATGACACTGCTTCCCGAGGCATTTCGCCCTATCTGCAAGT ACTATGGATTACTTTGCTAGTGGTGTAGATAGGGTGAAATG TTTCGGCAAGTGCCTCCTCGCTGGCCCCAGGGTACCACCCGG AGCACAGGTTTGGTGACCTT
음성 대조군 씨. 엘레강스(c.elegans) cel-miR-67	583	miR150	AGGGACTGGGCCCACGGGGAGGCAGCGTCCCCGAGGCAGC AGCGGCAGCGGCGGCTCCTCTCCCCATGGCCCTGTCACAACC TCCTAGAAAGAGTACTGGGCTCAGACCCTCTTTCAGGCCGTT GTGACAGGGACCTGGGGACCCCGGCACCGGCAGGCCCCAA GGGGTGAGGTGAGCGGGCATTGGGACCTCCCCTCCCTGTAC TC
음성 대조군 씨. 엘레강스 cel-miR-67	584	miR204	AGGAGGGTGGGGGTGGAGGCAAGCAGAGGACTTCCTGATC GCGTACCCATGGCTACAGTCTTTCTTCATGTGACTCGTGGAC TTGTACTACACAAAAGTACTGTGAGAATATATGAAGGACAG GCTTTAGTGTAGTATGCGTTCAATTGTCATCACTGGCATCTTT TTTGATCATTGCACCATCATCAAATGCATTGGGATAACCATG AC
210bp 스터퍼	585	-	GGTAAGTCATGACTCCCTACAATGGACATGATCATAGTAGGT ACTATAAGGCACCTAGCTATACCCTCCTATAGAGAGTTTGAG TCTATTGTAGCAAGTCTTTCTTTTAGGGCCTAGGACTCTTCCC ACTCTCTTCCATCGCCTAAGCTCTAACTCTTCCTTGTAGTAGA AATAAGTCACTTCTAAGGCTGGGACCCTCCTAGACCCTAA
스크램블 대조군 1	586	miR206	TTAGGATGAGTTGAGATCCCAGTGATCTTCTCGCTAAGAGTT TCCTGCCTGGGCAAGGAGGAAAGATGCTACAAGTGGCCCAC TTCTGAGATGCGGGCTGCTTCTGGATGACACTGCTTCCCGAG GCATTTCGCCCTATCTGCAAGTACTATGGATTACTTTGCTAGT GGTGTAGATAGGGTGAAATGTTTCGGCAAGTGCCTCCTCGC TGGCCCCAGGGTACCACCCGGAGCACAGGTTTGGTGACCTT CTTCCTCATCAGGGCTTTGTGCCAGCAAATGACTCCCTCACC AAGGAAGCAAGAGCCTCTGAATCCCATCTGGGCTCTTCCTGA ACACCCCTATCTCCCCCTCT

[0995]

[0996] 표 14: 추가의 서열

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
CAR 서열				
인간 ROR1	587	PLLALLAALLLAARGAAAQETELSVSAE LVPTSSWNISSELNKDSYLTLDEPMNN ITTSLGQTAELHCKVSGNPPPTIRWFK NDAPVVQEPRRLSFRSTIYGSRLRIRNL DTTDTGYFQCVATNGKEVVSSTGVLF VKFGPPPTASPGYSDEYEEDGFCQPYR GIACARFIGNRTVYMESLHMQGEIEN QITAAFTMIGTSSHLSDKCSQFAIPSLC HYAFPYCDETSSVPKPRDLCRDECEILE NVLCQTEYIFARSNPMILMRLKLPNCE DLPQPESPEAANCIRIGIPMADPINKN HKCYNSTGVDYRGTVSVTKSGRQCQP WNSQYPHTHTFTALRFPELNGGHSYC RNPGNQKEAPWCFTLDENFKSDLCDI PACDSKDSKEKNKMEILYILVPSVAIPL AIALLFFFICVCRNNQKSSSAPVQRQP KHVRGQNVEMSMLNAYKPKSKAKEL PLSAVRFMEELGECAFGKIYKGHLYLP GMDHAQLVAIKTLKDYNNPQQWTEF QQEASLMAELHHPNIVCLLGAVTQEQ PVCMLFEYINQGDLHEFLIMRSPHSD VGCSSDEDGTVKSSLDHGDFLHIAIQI AAGMEYLSSHFFVHKDLAARNILIGEQ LHVKISDLGLSREIYSADYYRVQSKSLLP IRWMPPEAIMYGKFSSDSDIWSFGVV LWEIFSFGLQPYYGFSNQEVIEMVRKR QLLPCSEDCPPRMYSLMTECWNEIPS RRPRFKDIHVRLRSWEGLSSHTSSTTP SGGNATTQTTSLSASPVSNLSNPRYPN YMFPSQGITPQGQIAGFIGPPIPQNQ RFIPINGYPIPPGYAAFPAAHYQPTGP PRVIQHCPPPKSRSPSSASGSTSTGHV TSLPSSGSNQEANIPLLPHMSIPNHPG GMGITVFGNKSQKPYKIDSKQASLLG DANIHGHTESMISAEL	588	ATGCACCGGCCGCGCCGCC GCGGGACGCGCCCGCCGCT CCTGGCGCTGCTGGCCGCG CTGCTGCTGGCCGCACGCG GGGCTGCTGCCCAAGAAAC AGAGCTGTCAGTCAGTGCT GAATTAGTGCCTACCTCATC ATGGAACATCTCAAGTGAA CTCAACAAAGATTCTTACCT GACCCTCGATGAACCAATG AATAACATCACCACGTCTCT GGGCCAGACAGCAGAACTG CACTGCAAAGTCTCTGGGA ATCCACCTCCCACCATCCGC TGGTTCAAAAATGATGCTCC TGTGGTCCAGGAGCCCCGG AGGCTCTCCTTTCGGTCCAC CATCTATGGCTCTCGGCTGC GGATTAGAAACCTCGACAC CACAGACACAGGCTACTTCC AGTGCGTGGCAACAAACGG CAAGGAGGTGGTTTCTTCC ACTGGAGTCTTGTTTGTCAA GTTTGGCCCCCCTCCCACTG CAAGTCCAGGATACTCAGA TGAGTATGAAGAAGATGGA TTCTGTCAGCCATACAGAG GGATTGCATGTGCAAGATT TATTGGCAACCGCACCGTCT ATATGGAGTCTTTGCACATG CAAGGGGAAATAGAAAATC AGATCACAGCTGCCTTCACT ATGATTGGCACTTCCAGTCA CTTATCTGATAAGTGTTCTC AGTTCGCCATTCCTTCCCTG TGCCACTATGCCTTCCCGTA CTGCGATGAAACTTCATCCG TCCCAAAGCCCCGTGACTTG TGTCGCGATGAATGTGAAA

[0997]

[0998]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				TCCTGGAGAATGTCCTGTGT CAAACAGAGTACATTTTTGC AAGATCAAATCCCATGATTC TGATGAGGCTGAAACTGCC AAACTGTGAAGATCTCCCCC AGCCAGAGAGCCCAGAAGC TGCGAACTGTATCCGGATT GGAATTCCCATGGCAGATC CTATAAATAAAAATCACAA GTGTTATAACAGCACAGGT GTGGACTACCGGGGGACCG TCAGTGTGACCAAATCAGG GCGCCAGTGCCAGCCATGG AATTCCCAGTATCCCCACAC ACACACTTTCACCGCCCTTC GTTTCCCAGAGCTGAATGG AGGCCATTCCTACTGCCGCA ACCCAGGGAATCAAAAGGA AGCTCCCTGGTGCTTCACCT TGGATGAAAACTTTAAGTCT GATCTGTGTGACATCCCAG CGTGCGATTCAAAGGATTC CAAGGAGAAGAATAAAATG GAAATCCTGTACATACTAGT GCCAAGTGTGGCCATTCCC CTGGCCATTGCTTTACTCTT CTTCTTCATTTGCGTCTGTC GGAATAACCAGAAGTCATC GTCGGCACCAGTCCAGAGG CAACCAAAACACGTCAGAG GTCAAAATGTAGAGATGTC AATGCTGAATGCATATAAA CCCAAGAGCAAGGCTAAAG AGCTACCTCTTTCTGCTGTA CGCTTTATGGAAGAATTGG GTGAGTGTGCCTTTGGAAA AATCTATAAAGGCCATCTCT ATCTCCCAGGCATGGACCAT GCTCAGCTGGTTGCTATCAA GACCTTGAAAGACTATAAC AACCCCCAGCAATGGACGG AATTTCAACAAGAAGCCTCC

[0999]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				CTAATGGCAGAACTGCACC ACCCCAATATTGTCTGCCTT CTAGGTGCCGTCACTCAGG AACAACCTGTGTGCATGCTT TTTGAGTATATTAATCAGGG GGATCTCCATGAGTTCCTCA TCATGAGATCCCCACACTCT GATGTTGGCTGCAGCAGTG ATGAAGATGGGACTGTGAA ATCCAGCCTGGACCACGGA GATTTTCTGCACATTGCAAT TCAGATTGCAGCTGGCATG GAATACCTGTCTAGTCACTT CTTTGTCCACAAGGACCTTG CAGCTCGCAATATTTTAATC GGAGAGCAACTTCATGTAA AGATTTCAGACTTGGGGCT TTCCAGAGAAATTTACTCCG CTGATTACTACAGGGTCCA GAGTAAGTCCTTGCTGCCC ATTCGCTGGATGCCCCCTGA AGCCATCATGTATGGCAAA TTCTCTTCTGATTCAGATAT CTGGTCCTTTGGGGTTGTCT TGTGGGAGATTTTCAGTTTT GGACTCCAGCCATATTATG GATTCAGTAACCAGGAAGT GATTGAGATGGTGAGAAAA CGGCAGCTCTTACCATGCTC TGAAGACTGCCCACCCAGA ATGTACAGCCTCATGACAG AGTGCTGGAATGAGATTCC TTCTAGGAGACCAAGATTTA AAGATATTCACGTCCGGCTT CGGTCCTGGGAGGGACTCT CAAGTCACACAAGCTCTACT ACTCCTTCAGGGGGAAATG CCACCACACAGACAACCTCC CTCAGTGCCAGCCCAGTGA GTAATCTCAGTAACCCCAGA TATCCTAATTACATGTTCCC GAGCCAGGGTATTACACCA

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				CAGGGCCAGATTGCTGGTT TCATTGGCCCGCCAATACCT CAGAACCAGCGATTCATTCC CATCAATGGATACCCAATAC CTCCTGGATATGCAGCGTTT CCAGCTGCCCACTACCAGCC AACAGGTCCTCCCAGAGTG ATTCAGCACTGCCCACCTCC CAAGAGTCGGTCCCCAAGC AGTGCCAGTGGGTCGACTA GCACTGGCCATGTGACTAG CTTGCCCTCATCAGGATCCA ATCAGGAAGCAAATATTCCT TTACTACCACACATGTCAAT TCCAAATCATCCTGGTGGAA TGGGTATCACCGTTTTTGGC AACAAATCTCAAAAACCCTA CAAAATTGACTCAAAGCAA GCATCTTTACTAGGAGACG CCAATATTCATGGACACACC GAATCTATGATTTCTGCAGA ACTG
인간 ROR1 (1-437)	589	MHRPRRRGTRPPLLALLAALLLAARG AAAQETELSVSAELVPTSSWNISSELN KDSYLTLDEPMNNITTSLGQTAELHCK VSGNPPPTIRWFKNDAPVVQEPRRLS FRSTIYGSRLRIRNLDTTDTGYFQCVAT NGKEVVSSTGVLFVKFGPPPTASPGYS DEYEEDGFCQPYRGIACARFIGNRTVY MESLHMQGEIENQITAAFTMIGTSSH LSDKCSQFAIPSLCHYAFPYCDETSSVP KPRDLCRDECEILENVLCQTEYIFARSN PMILMRLKLPNCEDLPQPESPEAANCI RIGIPMADPINKNHKCYNSTGVDYRG TVSVTKSGRQCQPWNSQYPHTHTFT ALRFPELNGGHSYCRNPGNQKEAPW CFTLDENFKSDLCDIPACDSKDSKEKN KMEILYILVPSVAIPLAIALLFFFICVCRN NQKSSSA	590	ATGCACCGGCCGCGCCGCC GCGGGACGCGCCCGCCGCT CCTGGCGCTGCTGGCCGCG CTGCTGCTGGCCGCACGCG GGGCTGCTGCCCAAGAAAC AGAGCTGTCAGTCAGTGCT GAATTAGTGCCTACCTCATC ATGGAACATCTCAAGTGAA CTCAACAAAGATTCTTACCT GACCCTCGATGAACCAATG AATAACATCACCACGTCTCT GGGCCAGACAGCAGAACTG CACTGCAAAGTCTCTGGGA ATCCACCTCCCACCATCCGC TGGTTCAAAAATGATGCTCC TGTGGTCCAGGAGCCCCGG AGGCTCTCCTTTCGGTCCAC CATCTATGGCTCTCGGCTGC GGATTAGAAACCTCGACAC CACAGACACAGGCTACTTCC

[1000]

[1001]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				AGTGCGTGGCAACAAACGG CAAGGAGGTGGTTTCTTCC ACTGGAGTCTTGTTTGTCAA GTTTGGCCCCCCTCCCACTG CAAGTCCAGGATACTCAGA TGAGTATGAAGAAGATGGA TTCTGTCAGCCATACAGAG GGATTGCATGTGCAAGATT TATTGGCAACCGCACCGTCT ATATGGAGTCTTTGCACATG CAAGGGGAAATAGAAAATC AGATCACAGCTGCCTTCACT ATGATTGGCACTTCCAGTCA CTTATCTGATAAGTGTTCTC AGTTCGCCATTCCTTCCCTG TGCCACTATGCCTTCCCGTA CTGCGATGAAACTTCATCCG TCCCAAAGCCCCGTGACTTG TGTCGCGATGAATGTGAAA TCCTGGAGAATGTCCTGTGT CAAACAGAGTACATTTTTGC AAGATCAAATCCCATGATTC TGATGAGGCTGAAACTGCC AAACTGTGAAGATCTCCCCC AGCCAGAGAGCCCAGAAGC TGCGAACTGTATCCGGATT GGAATTCCCATGGCAGATC CTATAAATAAAAATCACAA GTGTTATAACAGCACAGGT GTGGACTACCGGGGGACCG TCAGTGTGACCAAATCAGG GCGCCAGTGCCAGCCATGG AATTCCCAGTATCCCCACAC ACACACTTTCACCGCCCTTC GTTTCCCAGAGCTGAATGG AGGCCATTCCTACTGCCGCA ACCCAGGGAATCAAAAGGA AGCTCCCTGGTGCTTCACCT TGGATGAAAACTTTAAGTCT GATCTGTGTGACATCCCAG CGTGCGATTCAAAGGATTC CAAGGAGAAGAATAAAATG

[1002]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				GAAATCCTGTACATACTAGT GCCAAGTGTGGCCATTCCC CTGGCCATTGCTTTACTCTT CTTCTTCATTTGCGTCTGTC GGAATAACCAGAAGTCATC GTCGGCA
뮤린 ROR1 (VL-VH). IgG4 Fc-CD28m-Z	591	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASP DINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRL VDGVPSRFSGGGSGQDYSLTINSLEYE DMGIYYCLQYDEFPYTFGGGTKLEMK GSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLVESG GGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYAMS WVRQIPEKRLEWVASISRGGTTYYPD SVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSE DTAMYYCGRYDYDGYYAMDYWGQG TSVTVSSESKYGPPCPPCPAPEFEGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRK HYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADA PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR	592	GACATCAAGATGACCCAGA GCCCCAGCTCTATGTACGCC AGCCTGGGCGAGCGCGTGA CCATCACATGCAAGGCCAG CCCCGACATCAACAGCTACC TGTCCTGGTTCCAGCAGAA GCCCGGCAAGAGCCCCAAG ACCCTGATCTACCGGGCCA ACCGGCTGGTGGACGGCGT GCCAAGCAGATTTTCCGGC GGAGGCAGCGGCCAGGAC TACAGCCTGACCATCAACA GCCTGGAATACGAGGACAT GGGCATCTACTACTGCCTGC AGTACGACGAGTTCCCCTAC ACCTTCGGAGGCGGCACCA AGCTGGAAATGAAGGGCA GCACCTCCGGCAGCGGCAA GCCTGGCAGCGGCGAGGG CAGCACCAAGGGCGAAGTG AAGCTGGTGGAAAGCGGC GGAGGCCTGGTGAAACCTG GCGGCAGCCTGAAGCTGAG CTGCGCCGCCAGCGGCTTC ACCTTCAGCAGCTACGCCAT GAGCTGGGTCCGACAGATC CCCGAGAAGCGGCTGGAAT GGGTGGCCAGCATCAGCAG GGGCGGCACCACCTACTAC CCCGACAGCGTGAAGGGCC GGTTCACCATCAGCCGGGA CAACGTGCGGAACATCCTG TACCTGCAGATGAGCAGCC TGCGGAGCGAGGACACCGC CATGTACTACTGCGGCAGA TACGACTACGACGGCTACT

[1003]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				ACGCCATGGATTACTGGGG CCAGGGCACCAGCGTGACC GTGTCTAGCGAGAGCAAGT ACGGCCCTCCCTGCCCCCCT TGCCCTGCCCCCGAGTTCGA GGGCGGACCCAGCGTGTTC CTGTTCCCCCCCAAGCCCAA GGACACCCTGATGATCAGC CGGACCCCCGAGGTGACCT GTGTGGTGGTGGACGTGTC CCAGGAGGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCCCGG GAGGAGCAGTTCCAGAGCA CCTACCGGGTGGTGTCCGT GCTGACCGTGCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGG AATACAAGTGTAAGGTGTC CAACAAGGGCCTGCCCAGC AGCATCGAGAAAACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCC TCGGGAGCCCCAGGTGTAC ACCCTGCCCCCTAGCCAAGA GGAGATGACCAAGAATCAG GTGTCCCTGACCTGCCTGGT GAAGGGCTTCTACCCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGG AGAGCAACGGCCAGCCCGA GAACAACTACAAGACCACC CCCCCTGTGCTGGACAGCG ACGGCAGCTTCTTCCTGTAC AGCAGGCTGACCGTGGACA AGAGCCGGTGGCAGGAGG GCAACGTCTTTAGCTGCTCC GTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACCACTACACCCAGAA GAGCCTGTCCCTGAGCCTG GGCAAGATGTTCTGGGTGC TGGTCGTGGTGGGTGGCGT GCTGGCCTGCTACAGCCTG CTGGTGACAGTGGCCTTCA

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				TCATCTTTTGGGTGAGGAG CAAGCGGAGCAGAGGCGG CCACAGCGACTACATGAAC ATGACCCCCCGGAGGCCTG GCCCCACCCGGAAGCACTA CCAGCCCTACGCCCCTCCCA GGGACTTCGCCGCCTACCG GAGCCGGGTGAAGTTCAGC CGGAGCGCCGACGCCCCTG CCTACCAGCAGGGCCAGAA CCAGCTGTACAACGAGCTG AACCTGGGCCGGAGGGAG GAGTACGACGTGCTGGACA AGCGGAGAGGCCGGGACC CTGAGATGGGCGGCAAGCC CCGGAGAAAGAACCCTCAG GAGGGCCTGTATAACGAAC TGCAGAAAGACAAGATGGC CGAGGCCTACAGCGAGATC GGCATGAAGGGCGAGCGG CGGAGGGGCAAGGGCCAC GACGGCCTGTACCAGGGCC TGAGCACCGCCACCAAGGA TACCTACGACGCCCTGCACA TGCAGGCCCTGCCCCCCAG A
뮤린 ROR1 (VL-VH). IgG4 Fcm-CD28m-Z	593	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASP DINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRL VDGVPSRFSGGGSGQDYSLTINSLEYE DMGIYYCLQYDEFPYTFGGGTKLEMK GSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLVESG GGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYAMS WVRQIPEKRLEWVASISRGGTTYYPD SVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSE DTAMYYCGRYDYDGYYAMDYWGQG TSVTVSSQGTSVTVSSESKYGPPCPPC PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP	594	GACATCAAGATGACCCAGA GCCCCAGCTCTATGTACGCC AGCCTGGGCGAGCGCGTGA CCATCACATGCAAGGCCAG CCCCGACATCAACAGCTACC TGTCCTGGTTCCAGCAGAA GCCCGGCAAGAGCCCCAAG ACCCTGATCTACCGGGCCA ACCGGCTGGTGGACGGCGT GCCAAGCAGATTTTCCGGC GGAGGCAGCGGCCAGGAC TACAGCCTGACCATCAACA GCCTGGAATACGAGGACAT GGGCATCTACTACTGCCTGC AGTACGACGAGTTCCCCTAC ACCTTCGGAGGCGGCACCA

[1004]

[1005]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
		ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGKMFWVLVVVGGVLACYSLL VTVAFIIFWVRSKRSRGGHSDYMNM TPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR		AGCTGGAAATGAAGGGCA GCACCAGCGGCAGCGGCAA GCCTGGAAGCGGCGAGGG CTCCACCAAGGGCGAAGTG AAGCTGGTGGAAAGCGGC GGAGGCCTGGTGAAACCTG GCGGCAGCCTGAAGCTGAG CTGCGCCGCCAGCGGCTTC ACCTTCAGCAGCTACGCCAT GAGCTGGGTCCGACAGATC CCCGAGAAGCGGCTGGAAT GGGTGGCCAGCATCAGCAG GGGCGGCACCACCTACTAC CCCGACAGCGTGAAGGGCC GGTTCACCATCAGCCGGGA CAACGTGCGGAACATCCTG TACCTGCAGATGAGCAGCC TGCGGAGCGAGGACACCGC CATGTACTACTGCGGCAGA TACGACTACGACGGCTACT ACGCCATGGATTACTGGGG CCAGGGCACCAGCGTGACC GTGTCTAGCCAGGGAACCT CCGTGACAGTGTCCAGCGA GTCCAAATATGGTCCCCCAT GCCCACCATGCCCAGCACCT GAGTTCCTGGGGGGACCAT CAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAG GTCACGTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAAGACCC CGAGGTCCAGTTCAACTGG TACGTGGATGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAA GCCCCGGGAGGAGCAGTTC AATAGCACCTACCGGGTGG TGTCCGTGCTGACCGTGCT GCACCAGGACTGGCTGAAC GGCAAGGAATACAAGTGTA AGGTGTCCAACAAGGGCCT GCCCAGCAGCATCGAGAAA

[1006]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				ACCATCAGCAAGGCCAAGG GCCAGCCTCGGGAGCCCCA GGTGTACACCCTGCCCCCTA GCCAAGAGGAGATGACCAA GAATCAGGTGTCCCTGACC TGCCTGGTGAAGGGCTTCT ACCCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAACGG CCAGCCCGAGAACAACTAC AAGACCACCCCCCCTGTGCT GGACAGCGACGGCAGCTTC TTCCTGTACAGCAGGCTGA CCGTGGACAAGAGCCGGTG GCAGGAGGGCAACGTCTTT AGCTGCTCCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTA CACCCAGAAGAGCCTGTCC CTGAGCCTGGGCAAGATGT TCTGGGTGCTGGTCGTGGT GGGTGGCGTGCTGGCCTGC TACAGCCTGCTGGTGACAG TGGCCTTCATCATCTTTTGG GTGAGGAGCAAGCGGAGC AGAGGCGGCCACAGCGACT ACATGAACATGACCCCCCG GAGGCCTGGCCCCACCCGG AAGCACTACCAGCCCTACG CCCCTCCCAGGGACTTCGCC GCCTACCGGAGCCGGGTGA AGTTCAGCCGGAGCGCCGA CGCCCCTGCCTACCAGCAG GGCCAGAACCAGCTGTACA ACGAGCTGAACCTGGGCCG GAGGGAGGAGTACGACGT GCTGGACAAGCGGAGAGG CCGGGACCCTGAGATGGGC GGCAAGCCCCGGAGAAAG AACCCTCAGGAGGGCCTGT ATAACGAACTGCAGAAAGA CAAGATGGCCGAGGCCTAC AGCGAGATCGGCATGAAGG GCGAGCGGCGGAGGGGCA

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				AGGGCCACGACGGCCTGTA CCAGGGCCTGAGCACCGCC ACCAAGGATACCTACGACG CCCTGCACATGCAGGCCCT GCCCCCCAGA
뮤린 ROR1 (VL-VH). CD8α. CD28z	595	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASP DINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRL VDGVPSRFSGGGSGQDYSLTINSLEYE DMGIYYCLQYDEFPYTFGGGTKLEMK GSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLVESG GGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYAMS WVRQIPEKRLEWVASISRGGTTYYPD SVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSE DTAMYYCGRYDYDGYYAMDYWGQG TSVTVSSKPTTTPAPRPPTPAPTIASQP LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRK HYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADA PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR	596	GACATCAAGATGACCCAGA GCCCCAGCTCTATGTACGCC AGCCTGGGCGAGCGCGTGA CCATCACATGCAAGGCCAG CCCCGACATCAACAGCTACC TGTCCTGGTTCCAGCAGAA GCCCGGCAAGAGCCCCAAG ACCCTGATCTACCGGGCCA ACCGGCTGGTGGACGGCGT GCCAAGCAGATTTTCCGGC GGAGGCAGCGGCCAGGAC TACAGCCTGACCATCAACA GCCTGGAATACGAGGACAT GGGCATCTACTACTGCCTGC AGTACGACGAGTTCCCCTAC ACCTTCGGAGGCGGCACCA AGCTGGAAATGAAGGGCA GCACCTCCGGCAGCGGCAA GCCTGGCAGCGGCGAGGG CAGCACCAAGGGCGAAGTG AAGCTGGTGGAAAGCGGC GGAGGCCTGGTGAAACCTG GCGGCAGCCTGAAGCTGAG CTGCGCCGCCAGCGGCTTC ACCTTCAGCAGCTACGCCAT GAGCTGGGTCCGACAGATC CCCGAGAAGCGGCTGGAAT GGGTGGCCAGCATCAGCAG GGGCGGCACCACCTACTAC CCCGACAGCGTGAAGGGCC GGTTCACCATCAGCCGGGA CAACGTGCGGAACATCCTG TACCTGCAGATGAGCAGCC TGCGGAGCGAGGACACCGC CATGTACTACTGCGGCAGA TACGACTACGACGGCTACT ACGCCATGGATTACTGGGG

[1007]

[1008]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				CCAGGGCACCAGCGTGACC GTGTCTAGCAAGCCCACCA CCACCCCTGCCCCTAGACCT CCAACCCCAGCCCCTACAAT CGCCAGCCAGCCCCTGAGC CTGAGGCCCGAAGCCTGTA GACCTGCCGCTGGCGGAGC CGTGCACACCAGAGGCCTG GATTTCGCCTGCGACATCTA CATCTGGGCCCCTCTGGCC GGCACCTGTGGCGTGCTGC TGCTGAGCCTGGTCATCACC CTGTACTGCAACCACCGGA ATAGGAGCAAGCGGAGCA GAGGCGGCCACAGCGACTA CATGAACATGACCCCCGG AGGCCTGGCCCCACCCGGA AGCACTACCAGCCCTACGCC CCTCCCAGGGACTTCGCCG CCTACCGGAGCCGGGTGAA GTTCAGCCGGAGCGCCGAC GCCCCTGCCTACCAGCAGG GCCAGAACCAGCTGTACAA CGAGCTGAACCTGGGCCGG AGGGAGGAGTACGACGTG CTGGACAAGCGGAGAGGCC GGGACCCTGAGATGGGCG GCAAGCCCCGGAGAAAGAA CCCTCAGGAGGGCCTGTAT AACGAACTGCAGAAAGACA AGATGGCCGAGGCCTACAG CGAGATCGGCATGAAGGGC GAGCGGCGGAGGGGCAAG GGCCACGACGGCCTGTACC AGGGCCTGAGCACCGCCAC CAAGGATACCTACGACGCC CTGCACATGCAGGCCCTGC CCCCCAGA
뮤린 ROR1 (VL-VH). CD8α(2x).CD28z	597	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASP DINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRL VDGVPSRFSGGGSGQDYSLTINSLEYE DMGIYYCLQYDEFPYTFGGGTKLEMK	598	GACATCAAGATGACCCAGA GCCCCAGCTCTATGTACGCC AGCCTGGGCGAGCGCGTGA CCATCACATGCAAGGCCAG

[1009]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
		GSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLVESG GGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYAMS WVRQIPEKRLEWVASISRGGTTYYPD SVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSE DTAMYYCGRYDYDGYYAMDYWGQG TSVTVSSKPTTTPAPRPPTPAPTIASQP LSLRPEASRPAAGGAVHTRGLDFASD KPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSR GGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPY APPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQ GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR		CCCCGACATCAACAGCTACC TGTCCTGGTTCCAGCAGAA GCCCGGCAAGAGCCCCAAG ACCCTGATCTACCGGGCCA ACCGGCTGGTGGACGGCGT GCCAAGCAGATTTTCCGGC GGAGGCAGCGGCCAGGAC TACAGCCTGACCATCAACA GCCTGGAATACGAGGACAT GGGCATCTACTACTGCCTGC AGTACGACGAGTTCCCCTAC ACCTTCGGAGGCGGCACCA AGCTGGAAATGAAGGGCA GCACCTCCGGCAGCGGCAA GCCTGGCAGCGGCGAGGG CAGCACCAAGGGCGAAGTG AAGCTGGTGGAAAGCGGC GGAGGCCTGGTGAAACCTG GCGGCAGCCTGAAGCTGAG CTGCGCCGCCAGCGGCTTC ACCTTCAGCAGCTACGCCAT GAGCTGGGTCCGACAGATC CCCGAGAAGCGGCTGGAAT GGGTGGCCAGCATCAGCAG GGGCGGCACCACCTACTAC CCCGACAGCGTGAAGGGCC GGTTCACCATCAGCCGGGA CAACGTGCGGAACATCCTG TACCTGCAGATGAGCAGCC TGCGGAGCGAGGACACCGC CATGTACTACTGCGGCAGA TACGACTACGACGGCTACT ACGCCATGGATTACTGGGG CCAGGGCACCAGCGTGACC GTGTCTAGCAAACCTACTAC AACTCCTGCCCCCCGGCCTC CTACACCAGCTCCTACTATC GCCTCCCAGCCACTCAGTCT CAGACCCGAGGCTTCTAGG CCAGCGGCCGGAGGCGCG GTCCACACCCGCGGGCTGG ACTTTGCATCCGATAAGCCC

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				ACCACCACCCCTGCCCCTAG ACCTCCAACCCCAGCCCCTA CAATCGCCAGCCAGCCCCT GAGCCTGAGGCCCGAAGCC TGTAGACCTGCCGCTGGCG GAGCCGTGCACACCAGAGG CCTGGATTTCGCCTGCGACA TCTACATCTGGGCCCCTCTG GCCGGCACCTGTGGCGTGC TGCTGCTGAGCCTGGTCATC ACCCTGTACTGCAACCACCG GAATAGGAGCAAGCGGAG CAGAGGCGGCCACAGCGAC TACATGAACATGACCCCCCG GAGGCCTGGCCCCACCCGG AAGCACTACCAGCCCTACG CCCCTCCCAGGGACTTCGCC GCCTACCGGAGCCGGGTGA AGTTCAGCCGGAGCGCCGA CGCCCCTGCCTACCAGCAG GGCCAGAACCAGCTGTACA ACGAGCTGAACCTGGGCCG GAGGGAGGAGTACGACGT GCTGGACAAGCGGAGAGG CCGGGACCCTGAGATGGGC GGCAAGCCCCGGAGAAAG AACCCTCAGGAGGGCCTGT ATAACGAACTGCAGAAAGA CAAGATGGCCGAGGCCTAC AGCGAGATCGGCATGAAGG GCGAGCGGCGGAGGGGCA AGGGCCACGACGGCCTGTA CCAGGGCCTGAGCACCGCC ACCAAGGATACCTACGACG CCCTGCACATGCAGGCCCT GCCCCCCAGA
뮤린 ROR1 (VL-VH). CD8a(3x).CD28z	599	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASP DINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRL VDGVPSRFSGGGSGQDYSLTINSLEYE DMGIYYCLQYDEFPYTFGGGTKLEMK GSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLVESG GGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYAMS	600	GACATCAAGATGACCCAGA GCCCCAGCTCTATGTACGCC AGCCTGGGCGAGCGCGTGA CCATCACATGCAAGGCCAG CCCCGACATCAACAGCTACC TGTCCTGGTTCCAGCAGAA

[1010]

[1011]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
		WVRQIPEKRLEWVASISRGGTTYYPD SVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSE DTAMYYCGRYDYDGYYAMDYWGQG TSVTVSSKPTTTPAPRPPTPAPTIASQP LSLRPEASRPAAGGAVHTRGLDFASD KPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA SRPAAGGAVHTRGLDFASDKPTTTPA PRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV LLLSLVITLYCNHRNRSKRSRGGHSDY MNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFA AYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR		GCCCGGCAAGAGCCCCAAG ACCCTGATCTACCGGGCCA ACCGGCTGGTGGACGGCGT GCCAAGCAGATTTTCCGGC GGAGGCAGCGGCCAGGAC TACAGCCTGACCATCAACA GCCTGGAATACGAGGACAT GGGCATCTACTACTGCCTGC AGTACGACGAGTTCCCCTAC ACCTTCGGAGGCGGCACCA AGCTGGAAATGAAGGGCA GCACCTCCGGCAGCGGCAA GCCTGGCAGCGGCGAGGG CAGCACCAAGGGCGAAGTG AAGCTGGTGGAAAGCGGC GGAGGCCTGGTGAAACCTG GCGGCAGCCTGAAGCTGAG CTGCGCCGCCAGCGGCTTC ACCTTCAGCAGCTACGCCAT GAGCTGGGTCCGACAGATC CCCGAGAAGCGGCTGGAAT GGGTGGCCAGCATCAGCAG GGGCGGCACCACCTACTAC CCCGACAGCGTGAAGGGCC GGTTCACCATCAGCCGGGA CAACGTGCGGAACATCCTG TACCTGCAGATGAGCAGCC TGCGGAGCGAGGACACCGC CATGTACTACTGCGGCAGA TACGACTACGACGGCTACT ACGCCATGGATTACTGGGG CCAGGGCACCAGCGTGACC GTGTCTAGCAAGCCTACCAC CACCCCCGCACCTCGTCCTC CAACCCCTGCACCTACGATT GCCAGTCAGCCTCTTTCACT GCGGCCTGAGGCCAGCAGA CCAGCTGCCGGCGGTGCCG TCCATACAAGAGGACTGGA CTTCGCGTCCGATAAACCTA CTACCACTCCAGCCCCAAGG CCCCCAACCCCAGCACCGAC

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				TATCGCATCACAGCCTTTGT CACTGCGTCCTGAAGCCAG CCGGCCAGCTGCAGGGGG GGCCGTCCACACAAGGGGA CTCGACTTTGCGAGTGATA AGCCCACCACCACCCCTGCC CCTAGACCTCCAACCCCAGC CCCTACAATCGCCAGCCAGC CCCTGAGCCTGAGGCCCGA AGCCTGTAGACCTGCCGCT GGCGGAGCCGTGCACACCA GAGGCCTGGATTTCGCCTG CGACATCTACATCTGGGCCC CTCTGGCCGGCACCTGTGG CGTGCTGCTGCTGAGCCTG GTCATCACCCTGTACTGCAA CCACCGGAATAGGAGCAAG CGGAGCAGAGGCGGCCAC AGCGACTACATGAACATGA CCCCCCGGAGGCCTGGCCC CACCCGGAAGCACTACCAG CCCTACGCCCCTCCCAGGGA CTTCGCCGCCTACCGGAGC CGGGTGAAGTTCAGCCGGA GCGCCGACGCCCCTGCCTA CCAGCAGGGCCAGAACCAG CTGTACAACGAGCTGAACC TGGGCCGGAGGGAGGAGT ACGACGTGCTGGACAAGCG GAGAGGCCGGGACCCTGA GATGGGCGGCAAGCCCCG GAGAAAGAACCCTCAGGAG GGCCTGTATAACGAACTGC AGAAAGACAAGATGGCCGA GGCCTACAGCGAGATCGGC ATGAAGGGCGAGCGGCGG AGGGGCAAGGGCCACGAC GGCCTGTACCAGGGCCTGA GCACCGCCACCAAGGATAC CTACGACGCCCTGCACATGC AGGCCCTGCCCCCCAGA
뮤린 ROR1	601	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASP	602	GACATCAAGATGACCCAGA

[1012]

[1013]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
(VL-VH).CD8a(4x).CD28z		DINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGGGSGQDYSLTINSLEYEDMGIYYCLQYDEFPYTFGGGTKLEMKGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYAMSWVRQIPEKRLEWVASISRGGTTYYPDSVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSEDTAMYYCGRYDYDGYYAMDYWGQGTSVTVSSKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEASRPAAGGAVHTRGLDFASDKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEASRPAAGGAVHTRGLDFASDKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR		GCCCCAGCTCTATGTACGCCAGCCTGGGCGAGCGCGTGACCATCACATGCAAGGCCAGCCCCGACATCAACAGCTACCTGTCCTGGTTCCAGCAGAAGCCCGGCAAGAGCCCCAAGACCCTGATCTACCGGGCCAACCGGCTGGTGGACGGCGTGCCAAGCAGATTTTCCGGCGGAGGCAGCGGCCAGGACTACAGCCTGACCATCAACAGCCTGGAATACGAGGACATGGGCATCTACTACTGCCTGCAGTACGACGAGTTCCCCTACACCTTCGGAGGCGGCACCAAGCTGGAAATGAAGGGCAGCACCTCCGGCAGCGGCAAGCCTGGCAGCGGCGAGGGCAGCACCAAGGGCGAAGTGAAGCTGGTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGAAACCTGGCGGCAGCCTGAAGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGACAGATCCCCGAGAAGCGGCTGGAATGGGTGGCCAGCATCAGCAGGGGCGGCACCACCTACTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACGTGCGGAACATCCTGTACCTGCAGATGAGCAGCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGGCAGATACGACTACGACGGCTACTACGCCATGGATTACTGGGGCCAGGGCACCAGCGTGACCGTGTCTAGCAAGCCTACCACCACCCCCGCACCTCGTCCTCCAACCCCTGCACCTACGATTGCCAGTCAGCCTCTTTCACTGCGGCCTGAGGCCAGCAGA

[1014]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				CCAGCTGCCGGCGGTGCCG
				TCCATACAAGAGGACTGGA
				CTTCGCGTCCGATAAACCTA
				CTACCACTCCAGCCCCAAGG
				CCCCCAACCCCAGCACCGAC
				TATCGCATCACAGCCTTTGT
				CACTGCGTCCTGAAGCCAG
				CCGGCCAGCTGCAGGGGG
				GGCCGTCCACACAAGGGGA
				CTCGACTTTGCGAGTGATA
				AACCTACTACAACTCCTGCC
				CCCCGGCCTCCTACACCAGC
				TCCTACTATCGCCTCCCAGC
				CACTCAGTCTCAGACCCGA
				GGCTTCTAGGCCAGCGGCC
				GGAGGCGCGGTCCACACCC
				GCGGGCTGGACTTTGCATC
				CGATAAGCCCACCACCACCC
				CTGCCCCTAGACCTCCAACC
				CCAGCCCCTACAATCGCCAG
				CCAGCCCCTGAGCCTGAGG
				CCCGAAGCCTGTAGACCTG
				CCGCTGGCGGAGCCGTGCA
				CACCAGAGGCCTGGATTTC
				GCCTGCGACATCTACATCTG
				GGCCCCTCTGGCCGGCACC
				TGTGGCGTGCTGCTGCTGA
				GCCTGGTCATCACCCTGTAC
				TGCAACCACCGGAATAGGA
				GCAAGCGGAGCAGAGGCG
				GCCACAGCGACTACATGAA
				CATGACCCCCCGGAGGCCT
				GGCCCCACCCGGAAGCACT
				ACCAGCCCTACGCCCCTCCC
				AGGGACTTCGCCGCCTACC
				GGAGCCGGGTGAAGTTCAG
				CCGGAGCGCCGACGCCCCT
				GCCTACCAGCAGGGCCAGA
				ACCAGCTGTACAACGAGCT
				GAACCTGGGCCGGAGGGA
				GGAGTACGACGTGCTGGAC
				AAGCGGAGAGGCCGGGAC

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				CCTGAGATGGGCGGCAAGC CCCGGAGAAAGAACCCTCA GGAGGGCCTGTATAACGAA CTGCAGAAAGACAAGATGG CCGAGGCCTACAGCGAGAT CGGCATGAAGGGCGAGCG GCGGAGGGGCAAGGGCCA CGACGGCCTGTACCAGGGC CTGAGCACCGCCACCAAGG ATACCTACGACGCCCTGCAC ATGCAGGCCCTGCCCCCCA GA
뮤린 ROR1 (VL-VH). LNGFR ECD. CD8TM. CD28z	603	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASP DINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRL VDGVPSRFSGGGSGQDYSLTINSLEYE DMGIYYCLQYDEFPYTFGGGTKLEMK GSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLVESG GGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYAMS WVRQIPEKRLEWVASISRGGTTYYPD SVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSE DTAMYYCGRYDYDGYYAMDYWGQG TSVTVSSKEACPTGLYTHSGECCKACN LGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFS DVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCV EADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACR VCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDG TYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLR ECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGS DSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVV TTVMGSSQPVVTRGTTDNIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRG GHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAP PRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGL STATKDTYDALHMQALPPR	604	GACATCAAGATGACCCAGA GCCCCAGCTCTATGTACGCC AGCCTGGGCGAGCGCGTGA CCATCACATGCAAGGCCAG CCCCGACATCAACAGCTACC TGTCCTGGTTCCAGCAGAA GCCCGGCAAGAGCCCCAAG ACCCTGATCTACCGGGCCA ACCGGCTGGTGGACGGCGT GCCAAGCAGATTTTCCGGC GGAGGCAGCGGCCAGGAC TACAGCCTGACCATCAACA GCCTGGAATACGAGGACAT GGGCATCTACTACTGCCTGC AGTACGACGAGTTCCCCTAC ACCTTCGGAGGCGGCACCA AGCTGGAAATGAAGGGCA GCACCTCCGGCAGCGGCAA GCCTGGCAGCGGCGAGGG CAGCACCAAGGGCGAAGTG AAGCTGGTGGAAAGCGGC GGAGGCCTGGTGAAACCTG GCGGCAGCCTGAAGCTGAG CTGCGCCGCCAGCGGCTTC ACCTTCAGCAGCTACGCCAT GAGCTGGGTCCGACAGATC CCCGAGAAGCGGCTGGAAT GGGTGGCCAGCATCAGCAG GGGCGGCACCACCTACTAC CCCGACAGCGTGAAGGGCC

[1015]

[1016]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				GGTTCACCATCAGCCGGGA CAACGTGCGGAACATCCTG TACCTGCAGATGAGCAGCC TGCGGAGCGAGGACACCGC CATGTACTACTGCGGCAGA TACGACTACGACGGCTACT ACGCCATGGATTACTGGGG CCAGGGCACCAGCGTGACC GTGTCTAGCAAGGAGGCAT GCCCCACAGGCCTGTACAC ACACAGCGGTGAGTGCTGC AAAGCCTGCAACCTGGGCG AGGGTGTGGCCCAGCCTTG TGGAGCCAACCAGACCGTG TGTGAGCCCTGCCTGGACA GCGTGACGTTCTCCGACGT GGTGAGCGCGACCGAGCC GTGCAAGCCGTGCACCGAG TGCGTGGGGCTCCAGAGCA TGTCGGCGCCGTGCGTGGA GGCCGACGACGCCGTGTGC CGCTGCGCCTACGGCTACT ACCAGGATGAGACGACTGG GCGCTGCGAGGCGTGCCGC GTGTGCGAGGCGGGCTCG GGCCTCGTGTTCTCCTGCCA GGACAAGCAGAACACCGTG TGCGAGGAGTGCCCCGACG GCACGTATTCCGACGAGGC CAACCACGTGGACCCGTGC CTGCCCTGCACCGTGTGCG AGGACACCGAGCGCCAGCT CCGCGAGTGCACACGCTGG GCCGACGCCGAGTGCGAG GAGATCCCTGGCCGTTGGA TTACACGGTCCACACCCCCA GAGGGCTCGGACAGCACAG CCCCCAGCACCCAGGAGCC TGAGGCACCTCCAGAACAA GACCTCATAGCCAGCACGG TGGCAGGTGTGGTGACCAC AGTGATGGGCAGCTCCCAG

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				CCCGTGGTGACCCGAGGCA CCACCGACAACATCTACATC TGGGCCCCTCTGGCCGGCA CCTGTGGCGTGCTGCTGCT GAGCCTGGTCATCACCCTGT ACTGCAACCACCGGAATAG GAGCAAGCGGAGCAGAGG CGGCCACAGCGACTACATG AACATGACCCCCCGGAGGC CTGGCCCCACCCGGAAGCA CTACCAGCCCTACGCCCCTC CCAGGGACTTCGCCGCCTA CCGGAGCCGGGTGAAGTTC AGCCGGAGCGCCGACGCCC CTGCCTACCAGCAGGGCCA GAACCAGCTGTACAACGAG CTGAACCTGGGCCGGAGGG AGGAGTACGACGTGCTGGA CAAGCGGAGAGGCCGGGA CCCTGAGATGGGCGGCAAG CCCCGGAGAAAGAACCCTC AGGAGGGCCTGTATAACGA ACTGCAGAAAGACAAGATG GCCGAGGCCTACAGCGAGA TCGGCATGAAGGGCGAGCG GCGGAGGGGCAAGGGCCA CGACGGCCTGTACCAGGGC CTGAGCACCGCCACCAAGG ATACCTACGACGCCCTGCAC ATGCAGGCCCTGCCCCCCA GA
퓨린 ROR1 (VH-VL). CD8a(3x).41BBz	605	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGF TFSSYAMSWVRQIPEKRLEWVASISR GGTTYYPDSVKGRFTISRDNVRNILYL QMSSLRSEDTAMYYCGRYDYDGYYA MDYWGQGTSVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSTKGDIKMTQSPSSMYASLGERV TITCKASPDINSYLSWFQQKPGKSPKT LIYRANRLVDGVPSRFSGGGSGQDYSL TINSLEYEDMGIYYCLQYDEFPYTFGG GTKLEMKKPTTTPAPRPPTPAPTIASQ PLSLRPEASRPAAGGAVHTRGLDFAS	606	GAAGTGAAGCTGGTGGAAA GCGGCGGAGGCCTGGTGA AACCTGGCGGCAGCCTGAA GCTGAGCTGCGCCGCCAGC GGCTTCACCTTCAGCAGCTA CGCCATGAGCTGGGTCCGA CAGATCCCCGAGAAGCGGC TGGAATGGGTGGCCAGCAT CAGCAGGGGCGGCACCACC TACTACCCCGACAGCGTGA AGGGCCGGTTCACCATCAG

[1017]

[1018]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
		DKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ASRPAAGGAVHTRGLDFASDKPTTTP APRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAA GGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCNHRNKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEG GCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR		CCGGGACAACGTGCGGAAC ATCCTGTACCTGCAGATGA GCAGCCTGCGGAGCGAGG ACACCGCCATGTACTACTGC GGCAGATACGACTACGACG GCTACTACGCCATGGATTAC TGGGGCCAGGGCACCAGC GTGACCGTGTCTAGCGGCA GCACCTCCGGCAGCGGCAA GCCTGGCAGCGGCGAGGG CAGCACCAAGGGCGACATC AAGATGACCCAGAGCCCCA GCTCTATGTACGCCAGCCTG GGCGAGCGCGTGACCATCA CATGCAAGGCCAGCCCCGA CATCAACAGCTACCTGTCCT GGTTCCAGCAGAAGCCCGG CAAGAGCCCCAAGACCCTG ATCTACCGGGCCAACCGGC TGGTGGACGGCGTGCCAAG CAGATTTTCCGGCGGAGGC AGCGGCCAGGACTACAGCC TGACCATCAACAGCCTGGA ATACGAGGACATGGGCATC TACTACTGCCTGCAGTACGA CGAGTTCCCCTACACCTTCG GAGGCGGCACCAAGCTGGA AATGAAGAAGCCTACCACC ACCCCCGCACCTCGTCCTCC AACCCCTGCACCTACGATTG CCAGTCAGCCTCTTTCACTG CGGCCTGAGGCCAGCAGAC CAGCTGCCGGCGGTGCCGT CCATACAAGAGGACTGGAC TTCGCGTCCGATAAACCTAC TACCACTCCAGCCCCAAGGC CCCCAACCCCAGCACCGACT ATCGCATCACAGCCTTTGTC ACTGCGTCCTGAAGCCAGC CGGCCAGCTGCAGGGGGG GCCGTCCACACAAGGGGAC TCGACTTTGCGAGTGATAA

[1019]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				GCCCACCACCACCCCTGCCC CTAGACCTCCAACCCCAGCC CCTACAATCGCCAGCCAGCC CCTGAGCCTGAGGCCCGAA GCCTGTAGACCTGCCGCTG GCGGAGCCGTGCACACCAG AGGCCTGGATTTCGCCTGC GACATCTACATCTGGGCCCC TCTGGCCGGCACCTGTGGC GTGCTGCTGCTGAGCCTGG TCATCACCCTGTACTGCAAC CACCGGAATAAGAGAGGCC GGAAGAAACTGCTGTACAT CTTCAAGCAGCCCTTCATGC GGCCCGTGCAGACCACCCA GGAAGAGGACGGCTGCAG CTGCCGGTTCCCCGAGGAA GAGGAAGGCGGCTGCGAA CTGCGGGTGAAGTTCAGCC GGAGCGCCGACGCCCCTGC CTACCAGCAGGGCCAGAAC CAGCTGTACAACGAGCTGA ACCTGGGCCGGAGGGAGG AGTACGACGTGCTGGACAA GCGGAGAGGCCGGGACCC TGAGATGGGCGGCAAGCCC CGGAGAAAGAACCCTCAGG AGGGCCTGTATAACGAACT GCAGAAAGACAAGATGGCC GAGGCCTACAGCGAGATCG GCATGAAGGGCGAGCGGC GGAGGGGCAAGGGCCACG ACGGCCTGTACCAGGGCCT GAGCACCGCCACCAAGGAT ACCTACGACGCCCTGCACAT GCAGGCCCTGCCCCCCAGA
뮤린 ROR1 (VH-VL). IgG4 Fcm. CD8aTM. 41BBz	607	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGF TFSSYAMSWVRQIPEKRLEWVASISR GGTTYYPDSVKGRFTISRDNVRNILYL QMSSLRSEDTAMYYCGRYDYDGYYA MDYWGQGTSVTVSSGSTSGSGKPGS GEGSTKGDIKMTQSPSSMYASLGERV	608	GAAGTGAAGCTGGTGGAAA GCGGCGGAGGCCTGGTGA AACCTGGCGGCAGCCTGAA GCTGAGCTGCGCCGCCAGC GGCTTCACCTTCAGCAGCTA CGCCATGAGCTGGGTCCGA

[1020]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
		TITCKASPDINSYLSWFQQKPGKSPKT LIYRANRLVDGVPSRFSGGGSGQDYSL TINSLEYEDMGIYYCLQYDEFPYTFGG GTKLEMKESKYGPPCPPCPAPEFEGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GKMIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCN HRNKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR		CAGATCCCCGAGAAGCGGC TGGAATGGGTGGCCAGCAT CAGCAGGGGCGGCACCACC TACTACCCCGACAGCGTGA AGGGCCGGTTCACCATCAG CCGGGACAACGTGCGGAAC ATCCTGTACCTGCAGATGA GCAGCCTGCGGAGCGAGG ACACCGCCATGTACTACTGC GGCAGATACGACTACGACG GCTACTACGCCATGGATTAC TGGGGCCAGGGCACCAGC GTGACCGTGTCTAGCGGCA GCACCTCCGGCAGCGGCAA GCCTGGCAGCGGCGAGGG CAGCACCAAGGGCGACATC AAGATGACCCAGAGCCCCA GCTCTATGTACGCCAGCCTG GGCGAGCGCGTGACCATCA CATGCAAGGCCAGCCCCGA CATCAACAGCTACCTGTCCT GGTTCCAGCAGAAGCCCGG CAAGAGCCCCAAGACCCTG ATCTACCGGGCCAACCGGC TGGTGGACGGCGTGCCAAG CAGATTTTCCGGCGGAGGC AGCGGCCAGGACTACAGCC TGACCATCAACAGCCTGGA ATACGAGGACATGGGCATC TACTACTGCCTGCAGTACGA CGAGTTCCCCTACACCTTCG GAGGCGGCACCAAGCTGGA AATGAAGGAGAGCAAGTAC GGCCCTCCCTGCCCCCCTTG CCCTGCCCCCGAGTTCGAG GGCGGACCCAGCGTGTTCC TGTTCCCCCCCAAGCCCAAG GACACCCTGATGATCAGCC GGACCCCCGAGGTGACCTG TGTGGTGGTGGACGTGTCC CAGGAGGACCCCGAGGTCC AGTTCAACTGGTACGTGGA

[1021]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				CGGCGTGGAGGTGCACAAC GCCAAGACCAAGCCCCGGG AGGAGCAGTTCCAGAGCAC CTACCGGGTGGTGTCCGTG CTGACCGTGCTGCACCAGG ACTGGCTGAACGGCAAGGA ATACAAGTGTAAGGTGTCC AACAAGGGCCTGCCCAGCA GCATCGAGAAAACCATCAG CAAGGCCAAGGGCCAGCCT CGGGAGCCCCAGGTGTACA CCCTGCCCCCTAGCCAAGA GGAGATGACCAAGAATCAG GTGTCCCTGACCTGCCTGGT GAAGGGCTTCTACCCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGG AGAGCAACGGCCAGCCCGA GAACAACTACAAGACCACC CCCCCTGTGCTGGACAGCG ACGGCAGCTTCTTCCTGTAC AGCAGGCTGACCGTGGACA AGAGCCGGTGGCAGGAGG GCAACGTCTTTAGCTGCTCC GTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACCACTACACCCAGAA GAGCCTGTCCCTGAGCCTG GGCAAGATGATCTACATCT GGGCCCCTCTGGCCGGCAC CTGTGGCGTGCTGCTGCTG AGCCTGGTCATCACCCTGTA CTGCAACCACCGGAATAAG AGAGGCCGGAAGAAACTGC TGTACATCTTCAAGCAGCCC TTCATGCGGCCCGTGCAGA CCACCCAGGAAGAGGACGG CTGCAGCTGCCGGTTCCCC GAGGAAGAGGAAGGCGGC TGCGAACTGCGGGTGAAGT TCAGCCGGAGCGCCGACGC CCCTGCCTACCAGCAGGGC CAGAACCAGCTGTACAACG AGCTGAACCTGGGCCGGAG

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				GGAGGAGTACGACGTGCTG GACAAGCGGAGAGGCCGG GACCCTGAGATGGGCGGCA AGCCCCGGAGAAAGAACCC TCAGGAGGGCCTGTATAAC GAACTGCAGAAAGACAAGA TGGCCGAGGCCTACAGCGA GATCGGCATGAAGGGCGA GCGGCGGAGGGGCAAGGG CCACGACGGCCTGTACCAG GGCCTGAGCACCGCCACCA AGGATACCTACGACGCCCT GCACATGCAGGCCCTGCCC CCCAGA
뮤린 ROR1_v2 VL	609	DVQITQSPSSLYASLGERVTITCKASPD INSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLV DGVPSRFSGGGSGQDYSLTINSLEYED MGIYYCLQYDEFPYTFGGGTKLEMK	610	GACGTGCAGATCACCCAGA GCCCCAGCAGCCTGTATGC CAGCCTGGGCGAGAGAGTG ACCATTACCTGCAAGGCCA GCCCCGACATCAACAGCTA CCTGAGCTGGTTCCAGCAG AAGCCCGGCAAGAGCCCCA AGACCCTGATCTACCGGGC CAACAGACTGGTGGATGGC GTGCCCAGCAGATTCAGCG GCGGAGGCTCTGGCCAGGA CTACAGCCTGACCATCAACT CCCTGGAATACGAGGACAT GGGCATCTACTACTGCCTGC AGTACGACGAGTTCCCCTAC ACCTTCGGAGGCGGCACCA AGCTGGAAATGAAG
뮤린 ROR1_v2 VH	611	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGF TFSSYAMSWVRQIPEKRLEWVASISR GGTTYYPDSVKGRFTISRDNVRNILYL QMSSLRSEDTAMYYCGRYDYDGYYA MDYWGQGTSVTVSS	612	GAAGTGAAGCTGGTGGAAT CTGGCGGCGGACTCGTGAA GCCTGGCGGCTCTCTGAAG CTGTCTTGTGCCGCCAGCG GCTTCACCTTCAGCAGCTAC GCCATGAGCTGGGTGCGGC AGATCCCCGAGAAGCGGCT GGAATGGGTGGCCAGCATC AGCAGAGGCGGAACCACCT ACTACCCCGACTCTGTGAAG GGCCGGTTCACCATCAGCC

[1022]

[1023]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				GGGACAACGTGCGGAACAT CCTGTACCTGCAGATGAGC AGCCTGCGGAGCGAGGACA CCGCCATGTACTACTGTGGC AGATACGACTACGACGGCT ACTATGCCATGGATTACTG GGGCCAGGGCACCAGCGT GACCGTGTCATCT
뮤린 ROR1_v2(VL-VH). CD8a(3x).CD28z	613	DVQITQSPSSLYASLGERVTITCKASPD INSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLV DGVPSRFSGGGSGQDYSLTINSLEYED MGIYYCLQYDEFPYTFGGGTKLEMKG STSGSGKPGSGEGSTKGEVKLVESGG GLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYAMS WVRQIPEKRLEWVASISRGGTTYYPD SVKGRFTISRDNVRNILYLQMSSLRSE DTAMYYCGRYDYDGYYAMDYWGQG TSVTVSSKPTTTPAPRPPTPAPTIASQP LSLRPEASRPAAGGAVHTRGLDFASD KPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA SRPAAGGAVHTRGLDFASDKPTTTPA PRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV LLLSLVITLYCNHRNRSKRSRGGHSDY MNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFA AYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR	614	GACGTGCAGATCACCCAGA GCCCCAGCAGCCTGTATGC CAGCCTGGGCGAGAGAGTG ACCATTACCTGCAAGGCCA GCCCCGACATCAACAGCTA CCTGAGCTGGTTCCAGCAG AAGCCCGGCAAGAGCCCCA AGACCCTGATCTACCGGGC CAACAGACTGGTGGATGGC GTGCCCAGCAGATTCAGCG GCGGAGGCTCTGGCCAGGA CTACAGCCTGACCATCAACT CCCTGGAATACGAGGACAT GGGCATCTACTACTGCCTGC AGTACGACGAGTTCCCCTAC ACCTTCGGAGGCGGCACCA AGCTGGAAATGAAGGGCA GCACAAGCGGCAGCGGCAA GCCTGGATCTGGCGAGGGA AGCACCAAGGGCGAAGTGA AGCTGGTGGAATCTGGCGG CGGACTCGTGAAGCCTGGC GGCTCTCTGAAGCTGTCTTG TGCCGCCAGCGGCTTCACCT TCAGCAGCTACGCCATGAG CTGGGTGCGGCAGATCCCC GAGAAGCGGCTGGAATGG GTGGCCAGCATCAGCAGAG GCGGAACCACCTACTACCCC GACTCTGTGAAGGGCCGGT TCACCATCAGCCGGGACAA CGTGCGGAACATCCTGTAC CTGCAGATGAGCAGCCTGC GGAGCGAGGACACCGCCAT

[1024]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				GTACTACTGTGGCAGATAC GACTACGACGGCTACTATG CCATGGATTACTGGGGCCA GGGCACCAGCGTGACCGTG TCATCTAAGCCTACCACCAC CCCCGCACCTCGTCCTCCAA CCCCTGCACCTACGATTGCC AGTCAGCCTCTTTCACTGCG GCCTGAGGCCAGCAGACCA GCTGCCGGCGGTGCCGTCC ATACAAGAGGACTGGACTT CGCGTCCGATAAACCTACTA CCACTCCAGCCCCAAGGCCC CCAACCCCAGCACCGACTAT CGCATCACAGCCTTTGTCAC TGCGTCCTGAAGCCAGCCG GCCAGCTGCAGGGGGGGC CGTCCACACAAGGGGACTC GACTTTGCGAGTGATAAGC CCACCACCACCCCTGCCCCT AGACCTCCAACCCCAGCCCC TACAATCGCCAGCCAGCCCC TGAGCCTGAGGCCCGAAGC CTGTAGACCTGCCGCTGGC GGAGCCGTGCACACCAGAG GCCTGGATTTCGCCTGCGA CATCTACATCTGGGCCCCTC TGGCCGGCACCTGTGGCGT GCTGCTGCTGAGCCTGGTC ATCACCCTGTACTGCAACCA CCGGAATAGGAGCAAGCG GAGCAGAGGCGGCCACAG CGACTACATGAACATGACC CCCCGGAGGCCTGGCCCCA CCCGGAAGCACTACCAGCC CTACGCCCCTCCCAGGGACT TCGCCGCCTACCGGAGCCG GGTGAAGTTCAGCCGGAGC GCCGACGCCCCTGCCTACCA GCAGGGCCAGAACCAGCTG TACAACGAGCTGAACCTGG GCCGGAGGGAGGAGTACG

[1025]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				ACGTGCTGGACAAGCGGAG AGGCCGGGACCCTGAGATG GGCGGCAAGCCCCGGAGA AAGAACCCTCAGGAGGGCC TGTATAACGAACTGCAGAA AGACAAGATGGCCGAGGCC TACAGCGAGATCGGCATGA AGGGCGAGCGGCGGAGGG GCAAGGGCCACGACGGCCT GTACCAGGGCCTGAGCACC GCCACCAAGGATACCTACG ACGCCCTGCACATGCAGGC CCTGCCCCCCAGA
hROR1 (VH-VL) _14. CD8a(3x).CD28z	615	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSG FTFSSYAMSWMRQAPGKGLEWVASI SRGGTTYYADSVKGRFTISVDKSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCGRYDYDGYY AMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCKASPDINSYLNWYQQKPGKAPKLL IYRANRLVDGVPSRFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGAGT KVEIKKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL RPEASRPAAGGAVHTRGLDFASDKPT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEASRP AAGGAVHTRGLDFASDKPTTTPAPRP PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS LVITLYCNHRNRSKRSRGGHSDYMN MTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYR SRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR	616	GAAGTGCAGCTGGTGGAGT CTGGCGGCGGTCTGGTGCA GCCCGGCGGCTCTCTGCGC CTCTCCTGTGCCACCTCTGG TTTTACATTCTCCTCCTACGC TATGTCCTGGATGCGGCAA GCCCCCGGCAAGGGCCTAG AGTGGGTCGCCTCAATCAG CAGGGGCGGGACGACTTAT TATGCCGATTCAGTTAAGG GGAGATTCACAATTTCCGT GGATAAATCCAAGAATACC TTATACCTCCAGATGAACTC TCTGCGGGCCGAAGATACG GCCGTATATTATTGTGGGA GGTATGACTACGACGGATA TTACGCCATGGATTATTGG GGGCAGGGGACACTTGTTA CAGTGAGTTCCGGTGGTGG GGGGTCTGGAGGCGGGGG CAGTGGAGGCGGAGGGTC TGATATACAGATGACACAG AGCCCTTCAAGTTTATCTGC AAGCGTCGGCGATCGTGTT ACAATAACTTGCAAGGCAT CTCCCGACATCAATTCCTAC CTCAACTGGTATCAGCAGA AGCCTGGGAAGGCTCCTAA GCTGCTTATTTACAGAGCAA

[1026]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				ATCGCCTGGTGGACGGCGT
				GCCCAGTCGGTTTTCCGGG
				TCTGGGAGCGGAACGGATT
				ACACACTGACCATCTCAAGC
				CTGCAACCCGAAGACTTCG
				CTACATATTACTGCCTTCAG
				TATGATGAGTTCCCATATAC
				CTTCGGCGCTGGGACCAAG
				GTGGAGATAAAGAAGCCTA
				CCACCACCCCCGCACCTCGT
				CCTCCAACCCCTGCACCTAC
				GATTGCCAGTCAGCCTCTTT
				CACTGCGGCCTGAGGCCAG
				CAGACCAGCTGCCGGCGGT
				GCCGTCCATACAAGAGGAC
				TGGACTTCGCGTCCGATAA
				ACCTACTACCACTCCAGCCC
				CAAGGCCCCCAACCCCAGC
				ACCGACTATCGCATCACAGC
				CTTTGTCACTGCGTCCTGAA
				GCCAGCCGGCCAGCTGCAG
				GGGGGGCCGTCCACACAAG
				GGGACTCGACTTTGCGAGT
				GATAAGCCCACCACCACCCC
				TGCCCCTAGACCTCCAACCC
				CAGCCCCTACAATCGCCAGC
				CAGCCCCTGAGCCTGAGGC
				CCGAAGCCTGTAGACCTGC
				CGCTGGCGGAGCCGTGCAC
				ACCAGAGGCCTGGATTTCG
				CCTGCGACATCTACATCTGG
				GCCCCTCTGGCCGGCACCT
				GTGGCGTGCTGCTGCTGAG
				CCTGGTCATCACCCTGTACT
				GCAACCACCGGAATAGGAG
				CAAGCGGAGCAGAGGCGG
				CCACAGCGACTACATGAAC
				ATGACCCCCCGGAGGCCTG
				GCCCCACCCGGAAGCACTA
				CCAGCCCTACGCCCCTCCCA
				GGGACTTCGCCGCCTACCG
				GAGCCGGGTGAAGTTCAGC

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				CGGAGCGCCGACGCCCCTG CCTACCAGCAGGGCCAGAA CCAGCTGTACAACGAGCTG AACCTGGGCCGGAGGGAG GAGTACGACGTGCTGGACA AGCGGAGAGGCCGGGACC CTGAGATGGGCGGCAAGCC CCGGAGAAAGAACCCTCAG GAGGGCCTGTATAACGAAC TGCAGAAAGACAAGATGGC CGAGGCCTACAGCGAGATC GGCATGAAGGGCGAGCGG CGGAGGGGCAAGGGCCAC GACGGCCTGTACCAGGGCC TGAGCACCGCCACCAAGGA TACCTACGACGCCCTGCACA TGCAGGCCCTGCCCCCCAG A
hROR1 (VL-VH) _05. CD8a(3x).CD2 8z	617	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASP DINSYLSWYQQKPGKAPKLLIYRANRL VDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DIATYYCLQYDEFPYTFGQGTKLEIKG GGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSSISRGGTTYYPDSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGRYDYDGYYAMDYWGQGTL VTVSSKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEASRPAAGGAVHTRGLDFASDKP TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEASR PAAGGAVHTRGLDFASDKPTTTPAPR PPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLL SLVITLYCNHRNRSKRSRGGHSDYMN MTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYR SRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR	618	GATATTCAGATGACCCAGTC ACCTTCGAGTCTGAGCGCA TCCGTGGGCGACAGAGTGA CCATTACCTGTAAGGCCAGC CCGGACATTAACAGCTACCT ATCGTGGTATCAGCAAAAG CCTGGTAAGGCCCCTAAACT CCTTATCTACAGGGCTAATA GGTTGGTAGACGGGGTGCC TAGCCGGTTCTCTGGTTCCG GCAGCGGTACGGACTTTAC TCTGACCATAAGCTCTCTGC AACCAGAAGACATCGCAAC ATACTACTGTTTACAATACG ACGAATTTCCTTATACCTTT GGCCAGGGGACCAAGTTAG AGATCAAGGGGGGCGGCG GAAGTGGTGGAGGGGGAA GTGGTGGAGGAGGAAGCG AAGTGCAACTGGTCGAGTC TGGGGGCGGCCTTGTGCAA CCTGGAGGCAGCCTTCGAC TCAGTTGCGCCGCGTCTGG TTTTACCTTCTCCTCTTACGC

[1027]

[1028]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				GATGAGCTGGGTTCGCCAG
				GCCCCCGGCAAGGGACTTG
				AGTGGGTTAGTTCGATCTCC
				CGCGGAGGCACCACATATT
				ATCCTGACTCGGTTAAGGG
				ACGCTTCACTATCTCTAGGG
				ACAATTCAAAGAACACACT
				GTATCTCCAAATGAACTCCT
				TGCGGGCCGAGGACACTGC
				TGTGTATTATTGCGGACGAT
				ACGACTACGATGGGTATTA
				CGCCATGGATTACTGGGGG
				CAAGGTACACTGGTCACTG
				TGAGTTCGAAGCCTACCACC
				ACCCCCGCACCTCGTCCTCC
				AACCCCTGCACCTACGATTG
				CCAGTCAGCCTCTTTCACTG
				CGGCCTGAGGCCAGCAGAC
				CAGCTGCCGGCGGTGCCGT
				CCATACAAGAGGACTGGAC
				TTCGCGTCCGATAAACCTAC
				TACCACTCCAGCCCCAAGGC
				CCCCAACCCCAGCACCGACT
				ATCGCATCACAGCCTTTGTC
				ACTGCGTCCTGAAGCCAGC
				CGGCCAGCTGCAGGGGGG
				GCCGTCCACACAAGGGGAC
				TCGACTTTGCGAGTGATAA
				GCCCACCACCACCCCTGCCC
				CTAGACCTCCAACCCCAGCC
				CCTACAATCGCCAGCCAGCC
				CCTGAGCCTGAGGCCCGAA
				GCCTGTAGACCTGCCGCTG
				GCGGAGCCGTGCACACCAG
				AGGCCTGGATTTCGCCTGC
				GACATCTACATCTGGGCCCC
				TCTGGCCGGCACCTGTGGC
				GTGCTGCTGCTGAGCCTGG
				TCATCACCCTGTACTGCAAC
				CACCGGAATAGGAGCAAGC
				GGAGCAGAGGCGGCCACA
				GCGACTACATGAACATGAC

[1029]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				CCCCCGGAGGCCTGGCCCC ACCCGGAAGCACTACCAGC CCTACGCCCCTCCCAGGGAC TTCGCCGCCTACCGGAGCC GGGTGAAGTTCAGCCGGAG CGCCGACGCCCCTGCCTACC AGCAGGGCCAGAACCAGCT GTACAACGAGCTGAACCTG GGCCGGAGGGAGGAGTAC GACGTGCTGGACAAGCGGA GAGGCCGGGACCCTGAGAT GGGCGGCAAGCCCCGGAG AAAGAACCCTCAGGAGGGC CTGTATAACGAACTGCAGA AAGACAAGATGGCCGAGGC CTACAGCGAGATCGGCATG AAGGGCGAGCGGCGGAGG GGCAAGGGCCACGACGGCC TGTACCAGGGCCTGAGCAC CGCCACCAAGGATACCTAC GACGCCCTGCACATGCAGG CCCTGCCCCCCAGATGA
hROR1 (VH-VL) _14-3. CD8a(3x).CD28z	619	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVASIS RGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCGRYDYDGYY AMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCKASPDINSYLNWYQQKPGKAPKLL IYRANRLVDGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDIATYYCLQYDEFPYTFGGGT KVEIKKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL RPEASRPAAGGAVHTRGLDFASDKPT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEASRP AAGGAVHTRGLDFASDKPTTTPAPRP PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS LVITLYCNHRNRSKRSRGGHSDYMN MTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYR SRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG	620	GAGGTTCAACTTGTGGAAT CCGGCGGCGGGTTAGTCCA GCCCGGCGGGAGCTTGCGG CTGTCCTGCGCCGCCTCTGG ATTCACTTTTAGCTCCTATG CTATGTCTTGGGTAAGGCA GGCCCCTGGTAAAGGACTA GAGTGGGTGGCCTCGATCT CCCGTGGTGGCACTACATA CTACGCCGACTCCGTTAAAG GCCGGTTTACCATCTCCCGT GACAACTCTAAAAATACTTT GTACCTGCAAATGAACTCCC TGCGGGCAGAAGACACAGC CGTGTACTATTGCGGGCGT TACGATTACGACGGATATTA CGCAATGGACTACTGGGGC CAGGGCACACTGGTCACCG TGAGCAGCGGGGGCGGAG GAAGTGGAGGAGGCGGTA

[1030]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
		MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR		GTGGTGGGGGAGGAAGCG ATATACAAATGACTCAGTCC CCTAGTAGCCTTAGTGCTAG TGTGGGAGACAGAGTGACC ATCACCTGCAAAGCATCTCC TGATATCAATTCCTACCTTA ACTGGTATCAACAGAAGCC TGGCAAAGCTCCAAAGCTC CTGATTTATCGCGCGAACA GATTGGTCGATGGGGTCCC TTCCAGATTCAGCGGCTCA GGGTCAGGGACCGATTTCA CCCTCACAATTAGTTCACTT CAGCCCGAGGACATCGCCA CGTATTATTGCCTTCAGTAC GATGAGTTCCCTTACACCTT TGGCGGGGGAACTAAAGTC GAAATTAAGAAGCCTACCA CCACCCCCGCACCTCGTCCT CCAACCCCTGCACCTACGAT TGCCAGTCAGCCTCTTTCAC TGCGGCCTGAGGCCAGCAG ACCAGCTGCCGGCGGTGCC GTCCATACAAGAGGACTGG ACTTCGCGTCCGATAAACCT ACTACCACTCCAGCCCCAAG GCCCCCAACCCCAGCACCG ACTATCGCATCACAGCCTTT GTCACTGCGTCCTGAAGCC AGCCGGCCAGCTGCAGGG GGGGCCGTCCACACAAGGG GACTCGACTTTGCGAGTGA TAAGCCCACCACCACCCCTG CCCCTAGACCTCCAACCCCA GCCCCTACAATCGCCAGCCA GCCCCTGAGCCTGAGGCCC GAAGCCTGTAGACCTGCCG CTGGCGGAGCCGTGCACAC CAGAGGCCTGGATTTCGCC TGCGACATCTACATCTGGG CCCCTCTGGCCGGCACCTGT GGCGTGCTGCTGCTGAGCC

[1031]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				TGGTCATCACCCTGTACTGC AACCACCGGAATAGGAGCA AGCGGAGCAGAGGCGGCC ACAGCGACTACATGAACAT GACCCCCCGGAGGCCTGGC CCCACCCGGAAGCACTACC AGCCCTACGCCCCTCCCAGG GACTTCGCCGCCTACCGGA GCCGGGTGAAGTTCAGCCG GAGCGCCGACGCCCCTGCC TACCAGCAGGGCCAGAACC AGCTGTACAACGAGCTGAA CCTGGGCCGGAGGGAGGA GTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGCCGGGACCCT GAGATGGGCGGCAAGCCCC GGAGAAAGAACCCTCAGGA GGGCCTGTATAACGAACTG CAGAAAGACAAGATGGCCG AGGCCTACAGCGAGATCGG CATGAAGGGCGAGCGGCG GAGGGGCAAGGGCCACGA CGGCCTGTACCAGGGCCTG AGCACCGCCACCAAGGATA CCTACGACGCCCTGCACATG CAGGCCCTGCCCCCCAGA
hROR1 (VH-VL) _14-4. CD8a(3x).CD28z	621	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVASIS RGGTTYYPDSVKGRFTISRDNVRNILY LQMSSLRSEDTAMYYCGRYDYDGYYA MDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCKASPDINSYLNWYQQKPGKAPKLLI YRANRLVDGVPSRFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGAGT KVEIKKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL RPEASRPAAGGAVHTRGLDFASDKPT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEASRP AAGGAVHTRGLDFASDKPTTTPAPRP PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS LVITLYCNHRNRSKRSRGGHSDYMN	622	GAAGTGCAGCTTGTGGAGT CAGGAGGAGGGCTAGTTCA GCCAGGCGGCTCTCTGAGA CTATCTTGTGCTGCCTCCGG CTTCACATTTAGCTCTTATG CAATGTCCTGGGTCCGCCA GGCCCCTGGTAAAGGCCTG GAATGGGTTGCTTCTATCTC TAGAGGCGGAACCACTTAC TACCCTGATTCAGTGAAGG GGAGATTCACAATTAGTAG GGACAACGTGCGGAACATC CTCTACCTACAGATGTCAAG TTTACGCAGTGAGGACACT GCGATGTATTACTGCGGTC GATACGATTATGATGGATA

[1032]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
		MTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYR SRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR		TTATGCAATGGATTATTGG GGCCAGGGCACTCTGGTCA CAGTATCTTCCGGCGGCGG TGGTTCTGGCGGTGGTGGA AGCGGAGGGGGGGGGTCC GACATCCAGATGACCCAAT CACCATCGAGTCTTAGTGCA TCCGTTGGGGATAGAGTGA CAATCACTTGTAAGGCATCC CCGGACATCAACTCATATCT TAATTGGTATCAGCAAAAG CCGGGCAAGGCCCCTAAGC TCCTGATTTATAGGGCCAAC CGCCTTGTGGATGGAGTCC CCTCCCGCTTTAGTGGAAGC GGCTCTGGCACAGACTACA CCCTGACTATCAGCTCCTTG CAGCCTGAGGATTTTGCTAC CTACTACTGTCTTCAGTACG ATGAATTTCCATACACTTTC GGTGCTGGGACAAAAGTGG AGATCAAAAAGCCTACCAC CACCCCCGCACCTCGTCCTC CAACCCCTGCACCTACGATT GCCAGTCAGCCTCTTTCACT GCGGCCTGAGGCCAGCAGA CCAGCTGCCGGCGGTGCCG TCCATACAAGAGGACTGGA CTTCGCGTCCGATAAACCTA CTACCACTCCAGCCCCAAGG CCCCCAACCCCAGCACCGAC TATCGCATCACAGCCTTTGT CACTGCGTCCTGAAGCCAG CCGGCCAGCTGCAGGGGG GGCCGTCCACACAAGGGGA CTCGACTTTGCGAGTGATA AGCCCACCACCACCCCTGCC CCTAGACCTCCAACCCCAGC CCCTACAATCGCCAGCCAGC CCCTGAGCCTGAGGCCCGA AGCCTGTAGACCTGCCGCT GGCGGAGCCGTGCACACCA

[1033]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				GAGGCCTGGATTTCGCCTG CGACATCTACATCTGGGCCC CTCTGGCCGGCACCTGTGG CGTGCTGCTGCTGAGCCTG GTCATCACCCTGTACTGCAA CCACCGGAATAGGAGCAAG CGGAGCAGAGGCGGCCAC AGCGACTACATGAACATGA CCCCCCGGAGGCCTGGCCC CACCCGGAAGCACTACCAG CCCTACGCCCCTCCCAGGGA CTTCGCCGCCTACCGGAGC CGGGTGAAGTTCAGCCGGA GCGCCGACGCCCCTGCCTA CCAGCAGGGCCAGAACCAG CTGTACAACGAGCTGAACC TGGGCCGGAGGGAGGAGT ACGACGTGCTGGACAAGCG GAGAGGCCGGGACCCTGA GATGGGCGGCAAGCCCCG GAGAAAGAACCCTCAGGAG GGCCTGTATAACGAACTGC AGAAAGACAAGATGGCCGA GGCCTACAGCGAGATCGGC ATGAAGGGCGAGCGGCGG AGGGGCAAGGGCCACGAC GGCCTGTACCAGGGCCTGA GCACCGCCACCAAGGATAC CTACGACGCCCTGCACATGC AGGCCCTGCCCCCCAGA
hROR1 (VH_5-VL_14).CD8a(3x).CD28z	623	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIS RGGTTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCGRYDYDGYY AMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCKASPDINSYLNWYQQKPGKAPKLL IYRANRLVDGVPSRFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGAGT KVEIKKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL RPEASRPAAGGAVHTRGLDFASDKPT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEASRP	624	GAAGTGCAACTGGTCGAGT CTGGGGGCGGCCTTGTGCA ACCTGGAGGCAGCCTTCGA CTCAGTTGCGCCGCGTCTG GTTTTACCTTCTCCTCTTACG CGATGAGCTGGGTTCGCCA GGCCCCCGGCAAGGGACTT GAGTGGGTTAGTTCGATCT CCCGCGGAGGCACCACATA TTATCCTGACTCGGTTAAGG GACGCTTCACTATCTCTAGG GACAATTCAAAGAACACAC

[1034]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
		AAGGAVHTRGLDFASDKPTTTPAPRP PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS LVITLYCNHRNRSKRSRGGHSDYMN MTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYR SRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR		TGTATCTCCAAATGAACTCC TTGCGGGCCGAGGACACTG CTGTGTATTATTGCGGACG ATACGACTACGATGGGTAT TACGCCATGGATTACTGGG GGCAAGGTACACTGGTCAC TGTGAGTTCGGGGGGCGGC GGAAGTGGTGGAGGGGGA AGTGGTGGAGGAGGAAGC GATATACAGATGACACAGA GCCCTTCAAGTTTATCTGCA AGCGTCGGCGATCGTGTTA CAATAACTTGCAAGGCATCT CCCGACATCAATTCCTACCT CAACTGGTATCAGCAGAAG CCTGGGAAGGCTCCTAAGC TGCTTATTTACAGAGCAAAT CGCCTGGTGGACGGCGTGC CCAGTCGGTTTTCCGGGTCT GGGAGCGGAACGGATTACA CACTGACCATCTCAAGCCTG CAACCCGAAGACTTCGCTAC ATATTACTGCCTTCAGTATG ATGAGTTCCCATATACCTTC GGCGCTGGGACCAAGGTG GAGATAAAGAAGCCTACCA CCACCCCCGCACCTCGTCCT CCAACCCCTGCACCTACGAT TGCCAGTCAGCCTCTTTCAC TGCGGCCTGAGGCCAGCAG ACCAGCTGCCGGCGGTGCC GTCCATACAAGAGGACTGG ACTTCGCGTCCGATAAACCT ACTACCACTCCAGCCCCAAG GCCCCCAACCCCAGCACCG ACTATCGCATCACAGCCTTT GTCACTGCGTCCTGAAGCC AGCCGGCCAGCTGCAGGG GGGGCCGTCCACACAAGGG GACTCGACTTTGCGAGTGA TAAGCCCACCACCACCCCTG CCCCTAGACCTCCAACCCCA

[1035]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				GCCCCTACAATCGCCAGCCA GCCCCTGAGCCTGAGGCCC GAAGCCTGTAGACCTGCCG CTGGCGGAGCCGTGCACAC CAGAGGCCTGGATTTCGCC TGCGACATCTACATCTGGG CCCCTCTGGCCGGCACCTGT GGCGTGCTGCTGCTGAGCC TGGTCATCACCCTGTACTGC AACCACCGGAATAGGAGCA AGCGGAGCAGAGGCGGCC ACAGCGACTACATGAACAT GACCCCCCGGAGGCCTGGC CCCACCCGGAAGCACTACC AGCCCTACGCCCCTCCCAGG GACTTCGCCGCCTACCGGA GCCGGGTGAAGTTCAGCCG GAGCGCCGACGCCCCTGCC TACCAGCAGGGCCAGAACC AGCTGTACAACGAGCTGAA CCTGGGCCGGAGGGAGGA GTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGCCGGGACCCT GAGATGGGCGGCAAGCCCC GGAGAAAGAACCCTCAGGA GGGCCTGTATAACGAACTG CAGAAAGACAAGATGGCCG AGGCCTACAGCGAGATCGG CATGAAGGGCGAGCGGCG GAGGGGCAAGGGCCACGA CGGCCTGTACCAGGGCCTG AGCACCGCCACCAAGGATA CCTACGACGCCCTGCACATG CAGGCCCTGCCCCCCAGA
hROR1 (VH_5-VL_16).CD8a(3x).CD28z	625	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIS RGGTTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCGRYDYDGYY AMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCKASPDINSYLNWYQQKPGKAPKVL IYRANRLVDGVPSRFSGSGSGTDYTLTI	626	GAAGTGCAACTGGTCGAGT CTGGGGGCGGCCTTGTGCA ACCTGGAGGCAGCCTTCGA CTCAGTTGCGCCGCGTCTG GTTTTACCTTCTCCTCTTACG CGATGAGCTGGGTTCGCCA GGCCCCCGGCAAGGGACTT GAGTGGGTTAGTTCGATCT

[1036]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
		SSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGQGT KVEIKKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL RPEASRPAAGGAVHTRGLDFASDKPT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEASRP AAGGAVHTRGLDFASDKPTTTPAPRP PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS LVITLYCNHRNRSKRSRGGHSDYMN MTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYR SRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR		CCCGCGGAGGCACCACATA TTATCCTGACTCGGTTAAGG GACGCTTCACTATCTCTAGG GACAATTCAAAGAACACAC TGTATCTCCAAATGAACTCC TTGCGGGCCGAGGACACTG CTGTGTATTATTGCGGACG ATACGACTACGATGGGTAT TACGCCATGGATTACTGGG GGCAAGGTACACTGGTCAC TGTGAGTTCGGGGGGCGGC GGAAGTGGTGGAGGGGGA AGTGGTGGAGGAGGAAGC GATATTCAGATGACCCAGTC GCCCAGCAGTCTCTCGGCCT CAGTGGGCGACCGGGTCAC TATCACTTGCAAAGCAAGTC CTGATATAAACTCCTATCTT AATTGGTATCAGCAGAAGC CCGGCAAGGCACCTAAGGT TCTGATATATCGCGCAAATC GGCTCGTGGATGGAGTACC CAGCCGATTTTCCGGCAGC GGCTCAGGCACTGACTACA CACTGACAATCAGCAGCTT GCAGCCTGAAGATTTCGCC ACATACTATTGTCTACAGTA CGACGAGTTCCCTTATACAT TCGGCCAGGGGACCAAGGT CGAGATCAAGAAGCCTACC ACCACCCCCGCACCTCGTCC TCCAACCCCTGCACCTACGA TTGCCAGTCAGCCTCTTTCA CTGCGGCCTGAGGCCAGCA GACCAGCTGCCGGCGGTGC CGTCCATACAAGAGGACTG GACTTCGCGTCCGATAAACC TACTACCACTCCAGCCCCAA GGCCCCCAACCCCAGCACC GACTATCGCATCACAGCCTT TGTCACTGCGTCCTGAAGCC AGCCGGCCAGCTGCAGGG

[1037]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				GGGGCCGTCCACACAAGGG GACTCGACTTTGCGAGTGA TAAGCCCACCACCACCCCTG CCCCTAGACCTCCAACCCCA GCCCCTACAATCGCCAGCCA GCCCCTGAGCCTGAGGCCC GAAGCCTGTAGACCTGCCG CTGGCGGAGCCGTGCACAC CAGAGGCCTGGATTTCGCC TGCGACATCTACATCTGGG CCCCTCTGGCCGGCACCTGT GGCGTGCTGCTGCTGAGCC TGGTCATCACCCTGTACTGC AACCACCGGAATAGGAGCA AGCGGAGCAGAGGCGGCC ACAGCGACTACATGAACAT GACCCCCCGGAGGCCTGGC CCCACCCGGAAGCACTACC AGCCCTACGCCCCTCCCAGG GACTTCGCCGCCTACCGGA GCCGGGTGAAGTTCAGCCG GAGCGCCGACGCCCCTGCC TACCAGCAGGGCCAGAACC AGCTGTACAACGAGCTGAA CCTGGGCCGGAGGGAGGA GTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGCCGGGACCCT GAGATGGGCGGCAAGCCCC GGAGAAAGAACCCTCAGGA GGGCCTGTATAACGAACTG CAGAAAGACAAGATGGCCG AGGCCTACAGCGAGATCGG CATGAAGGGCGAGCGGCG GAGGGGCAAGGGCCACGA CGGCCTGTACCAGGGCCTG AGCACCGCCACCAAGGATA CCTACGACGCCCTGCACATG CAGGCCCTGCCCCCCAGA
hROR1 (VH_18-VL_04). CD8a(3x).CD2	627	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSASG FTFSSYAMSWVRQVPGKGLVWISSIS RGGTTYYADSVRGRFIISRDNAKNTLY LEMNNLRGEDTAVYYCARYDYDGYY	628	GAGGTTCAACTCGTGGAGT CTGGAGGCGGGCTAGTGCA GCCTGGCGGCTCCCTGCGA CTGTCTTGCAGCGCATCAG

[1038]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
8z		AMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCQASPDINSYLNWYQQKPGKAPKLL IYRANNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDIATYYCLQYDEFPYTFGQGT KLEIKKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL RPEASRPAAGGAVHTRGLDFASDKPT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEASRP AAGGAVHTRGLDFASDKPTTTPAPRP PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS LVITLYCNHRNRSKRSRGGHSDYMN MTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYR SRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR		GCTTTACATTCAGTTCTTAT GCCATGAGCTGGGTGAGGC AGGTGCCCGGCAAGGGTCT GGTGTGGATCAGCTCAATC TCCAGGGGCGGGACTACAT ATTACGCCGATTCGGTCAG GGGTCGTTTTATCATTAGCA GGGATAATGCCAAGAACAC CTTGTATTTGGAGATGAAC AACCTAAGAGGCGAAGACA CCGCTGTGTACTATTGTGCC CGTTACGACTACGATGGGT ACTACGCCATGGACTATTG GGGCCAGGGAACCTTGGTG ACTGTGTCAAGTGGCGGGG GCGGCAGCGGAGGCGGTG GCAGCGGAGGCGGCGGTT CTGATATTCAAATGACGCAA AGTCCCAGCAGCCTCTCCGC CTCCGTTGGAGACAGGGTG ACTATTACATGCCAAGCCAG CCCCGATATTAATAGCTACT TAAATTGGTATCAGCAGAA ACCTGGGAAGGCACCTAAA CTTCTCATCTACCGCGCTAA CAATCTGGAGACCGGCGTG CCGTCTAGATTTTCCGGCTC TGGATCAGGGACCGATTTT ACTCTGACAATTAGTTCCCT GCAACCCGAAGACATCGCC ACTTATTATTGCCTGCAATA TGATGAGTTTCCTTACACAT TTGGTCAGGGAACTAAACT AGAGATTAAGAAGCCTACC ACCACCCCCGCACCTCGTCC TCCAACCCCTGCACCTACGA TTGCCAGTCAGCCTCTTTCA CTGCGGCCTGAGGCCAGCA GACCAGCTGCCGGCGGTGC CGTCCATACAAGAGGACTG GACTTCGCGTCCGATAAACC TACTACCACTCCAGCCCCAA

[1039]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				GGCCCCCAACCCCAGCACC GACTATCGCATCACAGCCTT TGTCACTGCGTCCTGAAGCC AGCCGGCCAGCTGCAGGG GGGGCCGTCCACACAAGGG GACTCGACTTTGCGAGTGA TAAGCCCACCACCACCCCTG CCCCTAGACCTCCAACCCCA GCCCCTACAATCGCCAGCCA GCCCCTGAGCCTGAGGCCC GAAGCCTGTAGACCTGCCG CTGGCGGAGCCGTGCACAC CAGAGGCCTGGATTTCGCC TGCGACATCTACATCTGGG CCCCTCTGGCCGGCACCTGT GGCGTGCTGCTGCTGAGCC TGGTCATCACCCTGTACTGC AACCACCGGAATAGGAGCA AGCGGAGCAGAGGCGGCC ACAGCGACTACATGAACAT GACCCCCCGGAGGCCTGGC CCCACCCGGAAGCACTACC AGCCCTACGCCCCTCCCAGG GACTTCGCCGCCTACCGGA GCCGGGTGAAGTTCAGCCG GAGCGCCGACGCCCCTGCC TACCAGCAGGGCCAGAACC AGCTGTACAACGAGCTGAA CCTGGGCCGGAGGGAGGA GTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGCCGGGACCCT GAGATGGGCGGCAAGCCCC GGAGAAAGAACCCTCAGGA GGGCCTGTATAACGAACTG CAGAAAGACAAGATGGCCG AGGCCTACAGCGAGATCGG CATGAAGGGCGAGCGGCG GAGGGGCAAGGGCCACGA CGGCCTGTACCAGGGCCTG AGCACCGCCACCAAGGATA CCTACGACGCCCTGCACATG CAGGCCCTGCCCCCCAGA

[1040]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
hROR1 (VH_18-VL_14).CD8a(3x).CD28z	629	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSASGFTFSSYAMSWVRQVPGKGLVWISSISRGGTTYYADSVRGRFIISRDNAKNTLYLEMNNLRGEDTAVYYCARYDYDGYYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASPDINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGAGTKVEIKKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEASRPAAGGAVHTRGLDFASDKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEASRPAAGGAVHTRGLDFASDKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	630	GAGGTTCAACTCGTGGAGTCTGGAGGCGGGCTAGTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGCGACTGTCTTGCAGCGCATCAGGCTTTACATTCAGTTCTTATGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGTGCCCGGCAAGGGTCTGGTGTGGATCAGCTCAATCTCCAGGGGCGGGACTACATATTACGCCGATTCGGTCAGGGGTCGTTTTATCATTAGCAGGGATAATGCCAAGAACACCTTGTATTTGGAGATGAACAACCTAAGAGGCGAAGACACCGCTGTGTACTATTGTGCCCGTTACGACTACGATGGGTACTACGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGAACCTTGGTGACTGTGTCAAGTGGCGGGGGCGGCAGCGGAGGCGGTGGCAGCGGAGGCGGCGGTTCTGATATACAGATGACACAGAGCCCTTCAAGTTTATCTGCAAGCGTCGGCGATCGTGTTACAATAACTTGCAAGGCATCTCCCGACATCAATTCCTACCTCAACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGGAAGGCTCCTAAGCTGCTTATTTACAGAGCAAATCGCCTGGTGGACGGCGTGCCCAGTCGGTTTTCCGGGTCTGGGAGCGGAACGGATTACACACTGACCATCTCAAGCCTGCAACCCGAAGACTTCGCTACATATTACTGCCTTCAGTATGATGAGTTCCCATATACCTTCGGCGCTGGGACCAAGGTGGAGATAAAGAAGCCTACCACCACCCCCGCACCTCGTCCTCCAACCCCTGCACCTACGATTGCCAGTCAGCCTCTTTCACTGCGGCCTGAGGCCAG

[1041]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				CAGACCAGCTGCCGGCGGT GCCGTCCATACAAGAGGAC TGGACTTCGCGTCCGATAA ACCTACTACCACTCCAGCCC CAAGGCCCCCAACCCCAGC ACCGACTATCGCATCACAGC CTTTGTCACTGCGTCCTGAA GCCAGCCGGCCAGCTGCAG GGGGGGCCGTCCACACAAG GGGACTCGACTTTGCGAGT GATAAGCCCACCACCACCCC TGCCCCTAGACCTCCAACCC CAGCCCCTACAATCGCCAGC CAGCCCCTGAGCCTGAGGC CCGAAGCCTGTAGACCTGC CGCTGGCGGAGCCGTGCAC ACCAGAGGCCTGGATTTCG CCTGCGACATCTACATCTGG GCCCCTCTGGCCGGCACCT GTGGCGTGCTGCTGCTGAG CCTGGTCATCACCCTGTACT GCAACCACCGGAATAGGAG CAAGCGGAGCAGAGGCGG CCACAGCGACTACATGAAC ATGACCCCCCGGAGGCCTG GCCCCACCCGGAAGCACTA CCAGCCCTACGCCCCTCCCA GGGACTTCGCCGCCTACCG GAGCCGGGTGAAGTTCAGC CGGAGCGCCGACGCCCCTG CCTACCAGCAGGGCCAGAA CCAGCTGTACAACGAGCTG AACCTGGGCCGGAGGGAG GAGTACGACGTGCTGGACA AGCGGAGAGGCCGGGACC CTGAGATGGGCGGCAAGCC CCGGAGAAAGAACCCTCAG GAGGGCCTGTATAACGAAC TGCAGAAAGACAAGATGGC CGAGGCCTACAGCGAGATC GGCATGAAGGGCGAGCGG CGGAGGGGCAAGGGCCAC

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				GACGGCCTGTACCAGGGCC TGAGCACCGCCACCAAGGA TACCTACGACGCCCTGCACA TGCAGGCCCTGCCCCCCAG A
IgG4-Fc 12 아미노산 힌지 영역	631	ESKYGPPCPPCP		
RTS-구성요소				
VP16 활성화 도메인	632	GPKKKRKVAPPTDVSLGDELHLDGED VAMAHADALDDFDLDMLGDGDSPG PGFTPHDSAPYGALDMADFEFEQMF TDALGIDEYGG	633	GGCCCCAAGAAGAAAAGG AAGGTGGCCCCCCCCACCG ACGTGAGCCTGGGCGACGA GCTGCACCTGGACGGCGAG GACGTGGCCATGGCCCACG CCGACGCCCTGGACGACTT CGACCTGGACATGCTGGGC GACGGCGACAGCCCCGGCC CCGGCTTCACCCCCCACGAC AGCGCCCCCTACGGCGCCC TGGACATGGCCGACTTCGA GTTCGAGCAGATGTTCACC GACGCCCTGGGCATCGACG AGTACGGCGGC
레티노이드 x 수용체(RxR)	634	EMPVDRILEAELAVEQKSDQGVEGPG GTGGSGSSPNDPVTNICQAADKQLFT LVEWAKRIPHFSSLPLDDQVILLRAGW NELLIASFSHRSIDVRDGILLATGLHVH RNSAHSAGVGAIFDRVLTELVSKMRD MRMDKTELGCLRAIILFNPEVRGLKSA QEVELLREKVYAALEEYTRTTHPDEPG RFAKLLLRLPSLRSIGLKCLEHLFFFRLIG DVPIDTFLMEMLESPSDS	635	GAGATGCCCGTGGACAGGA TTCTGGAGGCCGAACTCGC CGTGGAGCAGAAAAGCGAC CAGGGCGTGGAGGGCCCC GGCGGAACCGGCGGCAGC GGCAGCAGCCCCAACGACC CCGTGACCAACATCTGCCA GGCCGCCGACAAGCAGCTG TTCACCCTGGTGGAGTGGG CCAAGAGGATTCCCCACTTC AGCAGCCTGCCCCTGGACG ACCAGGTGATCCTGCTGAG GGCCGGATGGAACGAGCTG CTGATCGCCAGCTTCAGCCA CAGGAGCATCGACGTGAGG GACGGCATCCTGCTGGCCA

[1042]

[1043]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				CCGGCCTGCACGTCCATAG GAACAGCGCCCACAGCGCC GGAGTGGGCGCCATCTTCG ACAGGGTGCTGACCGAGCT GGTGAGCAAGATGAGGGA CATGAGGATGGACAAGACC GAGCTGGGCTGCCTGAGGG CCATCATCCTGTTCAACCCC GAGGTGAGGGGCCTGAAA AGCGCCCAGGAGGTGGAG CTGCTGAGGGAGAAGGTGT ACGCCGCCCTGGAGGAGTA CACCAGGACCACCCACCCC GACGAGCCCGGCAGATTCG CCAAGCTGCTGCTGAGGCT GCCCAGCCTGAGGAGCATC GGCCTGAAGTGCCTGGAGC ACCTGTTCTTCTTCAGGCTG ATCGGCGACGTGCCCATCG ACACCTTCCTGATGGAGAT GCTGGAGAGCCCCAGCGAC AGC
VP16-링커-RxR	636	GPKKKRKVAPPTDVSLGDELHLDGED VAMAHADALDDFDLDMLGDGDSPG PGFTPHDSAPYGALDMADFEFEQMF TDALGIDEYGGEFEMPVDRILEAELAV EQKSDQGVEGPGGTGGSGSSPNDPV TNICQAADKQLFTLVEWAKRIPHFSSL PLDDQVILLRAGWNELLIASFSHRSIDV RDGILLATGLHVHRNSAHSAGVGAIF DRVLTELVSKMRDMRMDKTELGCLR AIILFNPEVRGLKSAQEVELLREKVYAA LEEYTRTTHPDEPGRFAKLLLRLPSLRSI GLKCLEHLFFFRLIGDVPIDTFLMEMLE SPSDS	637	GGCCCCAAGAAGAAAAGG AAGGTGGCCCCCCCCACCG ACGTGAGCCTGGGCGACGA GCTGCACCTGGACGGCGAG GACGTGGCCATGGCCCACG CCGACGCCCTGGACGACTT CGACCTGGACATGCTGGGC GACGGCGACAGCCCCGGCC CCGGCTTCACCCCCCACGAC AGCGCCCCCTACGGCGCCC TGGACATGGCCGACTTCGA GTTCGAGCAGATGTTCACC GACGCCCTGGGCATCGACG AGTACGGCGGCGAATTCGA GATGCCCGTGGACAGGATT CTGGAGGCCGAACTCGCCG TGGAGCAGAAAAGCGACCA GGGCGTGGAGGGCCCCGG CGGAACCGGCGGCAGCGG

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				CAGCAGCCCCAACGACCCC GTGACCAACATCTGCCAGG CCGCCGACAAGCAGCTGTT CACCCTGGTGGAGTGGGCC AAGAGGATTCCCCACTTCA GCAGCCTGCCCCTGGACGA CCAGGTGATCCTGCTGAGG GCCGGATGGAACGAGCTGC TGATCGCCAGCTTCAGCCAC AGGAGCATCGACGTGAGG GACGGCATCCTGCTGGCCA CCGGCCTGCACGTCCATAG GAACAGCGCCCACAGCGCC GGAGTGGGCGCCATCTTCG ACAGGGTGCTGACCGAGCT GGTGAGCAAGATGAGGGA CATGAGGATGGACAAGACC GAGCTGGGCTGCCTGAGGG CCATCATCCTGTTCAACCCC GAGGTGAGGGGCCTGAAA AGCGCCCAGGAGGTGGAG CTGCTGAGGGAGAAGGTGT ACGCCGCCCTGGAGGAGTA CACCAGGACCACCCACCCC GACGAGCCCGGCAGATTCG CCAAGCTGCTGCTGAGGCT GCCCAGCCTGAGGAGCATC GGCCTGAAGTGCCTGGAGC ACCTGTTCTTCTTCAGGCTG ATCGGCGACGTGCCCATCG ACACCTTCCTGATGGAGAT GCTGGAGAGCCCCAGCGAC AGC
GAL4 DNA 결합 도메인	638	MKLLSSIEQACDICRLKKLKCSKEKPKC AKCLKNNWECRYSPKTKRSPLTRAHLT EVESRLERLEQLFLLIFPREDLDMILKM DSLQDIKALLTGLFVQDNVNKDAVTD RLASVETDMPLTLRQHRISATSSSEESS NKGQRQLTVSPEF	639	ATGAAGCTGCTGAGCAGCA TCGAGCAGGCTTGCGACAT CTGCAGGCTGAAGAAGCTG AAGTGCAGCAAGGAGAAG CCCAAGTGCGCCAAGTGCC TGAAGAACAACTGGGAGTG CAGATACAGCCCCAAGACC AAGAGGAGCCCCCTGACCA

[1044]

[1045]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				GGGCCCACCTGACCGAGGT GGAGAGCAGGCTGGAGAG GCTGGAGCAGCTGTTCCTG CTGATCTTCCCCAGGGAGG ACCTGGACATGATCCTGAA GATGGACAGCCTGCAAGAC ATCAAGGCCCTGCTGACCG GCCTGTTCGTGCAGGACAA CGTGAACAAGGACGCCGTG ACCGACAGGCTGGCCAGCG TGGAGACCGACATGCCCCT GACCCTGAGGCAGCACAGG ATCAGCGCCACCAGCAGCA GCGAGGAGAGCAGCAACA AGGGCCAGAGGCAGCTGAC CGTGAGCCCCGAGTTT
엑디손 수용체 리간드 결합 도메인 – VY 변이체(EcR)	640	IRPECVVPETQCAMKRKEKKAQKEKD KLPVSTTTVDDHMPPIMQCEPPPPEA ARIHEVVPRFLSDKLLVTNRQKNIPQL TANQQFLIARLIWYQDGYEQPSDEDL KRITQTWQQADDENEESDTPFRQITE MTILTVQLIVEFAKGLPGFAKISQPDQI TLLKACSSEVMMLRVARRYDAASDSIL FANNQAYTRDNYRKAGMAEVIEDLL HFCRCMYSMALDNIHYALLTAVVIFSD RPGLEQPQLVEEIQRYYLNTLRIYILNQ LSGSARSSVIYGKILSILSELRTLGMQNS NMCISLKLKNRKLPPFLEEIWDVADM SHTQPPPILESPTNL	641	ATCAGGCCCGAGTGCGTGG TGCCCGAGACCCAGTGCGC CATGAAAAGGAAGGAGAA GAAGGCCCAGAAGGAGAA GGACAAGCTGCCCGTGAGC ACCACCACCGTCGATGACC ACATGCCCCCCATCATGCAG TGCGAGCCCCCCCCCCCGA GGCCGCCAGGATTCACGAG GTCGTGCCCAGGTTCCTGA GCGACAAGCTGCTGGTGAC CAACAGGCAGAAGAACATC CCCCAGCTGACCGCCAACC AGCAGTTCCTGATCGCCAG GCTGATCTGGTATCAGGAC GGCTACGAGCAGCCCAGCG ACGAGGACCTGAAAAGGAT CACCCAGACCTGGCAGCAG GCCGACGACGAGAACGAG GAGAGCGACACCCCCTTCA GGCAGATCACCGAGATGAC CATCCTGACCGTGCAGCTG ATCGTGGAGTTCGCCAAGG GCCTGCCCGGATTCGCCAA GATCAGCCAGCCCGACCAG

[1046]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				ATCACCCTGCTGAAGGCTT GCAGCAGCGAGGTGATGAT GCTGAGGGTGGCCAGGAG GTACGACGCCGCCAGCGAC AGCATCCTGTTCGCCAACAA CCAGGCTTACACCAGGGAC AACTACAGGAAGGCTGGCA TGGCCGAGGTGATCGAGGA CCTCCTGCACTTCTGCAGAT GTATGTACAGCATGGCCCT GGACAACATCCACTACGCC CTGCTGACCGCCGTGGTGA TCTTCAGCGACAGGCCCGG CCTGGAGCAGCCCCAGCTG GTGGAGGAGATCCAGAGGT ACTACCTGAACACCCTGAG GATCTACATCCTGAACCAGC TGAGCGGCAGCGCCAGGA GCAGCGTGATCTACGGCAA GATCCTGAGCATCCTGAGC GAGCTGAGGACCCTGGGAA TGCAGAACAGCAATATGTG TATCAGCCTGAAGCTGAAG AACAGGAAGCTGCCCCCCT TCCTGGAGGAGATTTGGGA CGTGGCCGACATGAGCCAC ACCCAGCCCCCCCCCATCCT GGAGAGCCCCACCAACCTG
엑디손 수용체 리간드 결합 도메인 –VY 변이체(EcR)	642	RPECVVPETQCAMKRKEKKAQKEKDK LPVSTTTVDDHMPPIMQCEPPPPEAA RIHEVVPRFLSDKLLVTNRQKNIPQLT ANQQFLIARLIWYQDGYEQPSDEDLK RITQTWQQADDENEESDTPFRQITE MTILTVQLIVEFAKGLPGFAKISQPDQI TLLKACSSEVMMLRVARRYDAASDSIL FANNQAYTRDNYRKAGMAEVIEDLL HFCRCMYSMALDNIHYALLTAVVIFSD RPGLEQPQLVEEIQRYYLNTLRIYILNQ LSGSARSSVIYGKILSILSELRTLGMQNS NMCISLKLKNRKLPPFLEEIWDVADM SHTQPPPILESPTNL	643	CGGCCTGAGTGCGTAGTAC CCGAGACTCAGTGCGCCAT GAAGCGGAAAGAGAAGAA AGCACAGAAGGAGAAGGA CAAACTGCCTGTCAGCACG ACGACGGTGGACGACCACA TGCCGCCCATTATGCAGTGT GAACCTCCACCTCCTGAAGC AGCAAGGATTCACGAAGTG GTCCCAAGGTTTCTCTCCGA CAAGCTGTTGGTGACAAAC CGGCAGAAAAACATCCCCC AGTTGACAGCCAACCAGCA GTTCCTTATCGCCAGGCTCA

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				TCTGGTACCAGGACGGGTA CGAGCAGCCTTCTGATGAA GATTTGAAGAGGATTACGC AGACGTGGCAGCAAGCGG ACGATGAAAACGAAGAGTC GGACACTCCCTTCCGCCAGA TCACAGAGATGACTATCCTC ACGGTCCAACTTATCGTGG AGTTCGCGAAGGGATTGCC AGGGTTCGCCAAGATCTCG CAGCCTGATCAAATTACGCT GCTTAAGGCTTGCTCAAGT GAGGTAATGATGCTCCGAG TCGCGCGACGATACGATGC GGCCTCAGACAGTATTCTGT TCGCGAACAACCAAGCGTA CACTCGCGACAACTACCGC AAGGCTGGCATGGCCGAGG TCATCGAGGATCTACTGCAC TTCTGCCGGTGCATGTACTC TATGGCGTTGGACAACATC CATTACGCGCTGCTCACGG CTGTCGTCATCTTTTCTGAC CGGCCAGGGTTGGAGCAGC CGCAACTGGTGGAAGAGAT CCAGCGGTACTACCTGAAT ACGCTCCGCATCTATATCCT GAACCAGCTGAGCGGGTCG GCGCGTTCGTCCGTCATATA CGGCAAGATCCTCTCAATCC TCTCTGAGCTACGCACGCTC GGCATGCAAAACTCCAACA TGTGCATCTCCCTCAAGCTC AAGAACAGAAAGCTGCCGC CTTTCCTCGAGGAGATCTG GGATGTGGCGGACATGTCG CACACCCAACCGCCGCCTAT CCTCGAGTCCCCCACGAATC TCTAG
GAL4-링커-EcR	644	MKLLSSIEQACDICRLKKLKCSKEKPKC AKCLKNNWECRYSPKTKRSPLTRAHLT EVESRLERLEQLFLLIFPREDLDMILKM	645	ATGAAGCTACTGTCTTCTAT CGAACAAGCATGCGATATT TGCCGACTTAAAAAGCTCA

[1047]

[1048]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
		DSLQDIKALLTGLFVQDNVNKDAVTD RLASVETDMPLTLRQHRISATSSSEESS NKGQRQLTVSPEFPGIRPECVVPETQC AMKRKEKKAQKEKDKLPVSTTTVDDH MPPIMQCEPPPPEAARIHEVVPRFLS DKLLVTNRQKNIPQLTANQQFLIARLI WYQDGYEQPSDEDLKRITQTWQQA DDENEESDTPFRQITEMTILTVQLIVEF AKGLPGFAKISQPDQITLLKACSSEVM MLRVARRYDAASDSILFANNQAYTRD NYRKAGMAEVIEDLLHFCRCMYSMA LDNIHYALLTAVVIFSDRPGLEQPQLVE EIQRYYLNTLRIYILNQLSGSARSSVIYG KILSILSELRTLGMQNSNMCISLKLKNR KLPPFLEEIWDVADMSHTQPPPILESP TNL		AGTGCTCCAAAGAAAAACC GAAGTGCGCCAAGTGTCTG AAGAACAACTGGGAGTGTC GCTACTCTCCCAAAACCAAA AGGTCTCCGCTGACTAGGG CACATCTGACAGAAGTGGA ATCAAGGCTAGAAAGACTG GAACAGCTATTTCTACTGAT TTTTCCTCGAGAAGACCTTG ACATGATTTTGAAAATGGAT TCTTTACAGGATATAAAAGC ATTGTTAACAGGATTATTTG TACAAGATAATGTGAATAA AGATGCCGTCACAGATAGA TTGGCTTCAGTGGAGACTG ATATGCCTCTAACATTGAGA CAGCATAGAATAAGTGCGA CATCATCATCGGAAGAGAG TAGTAACAAAGGTCAAAGA CAGTTGACTGTATCGCCGG AATTCCCGGGGATCCGGCC TGAGTGCGTAGTACCCGAG ACTCAGTGCGCCATGAAGC GGAAAGAGAAGAAAGCAC AGAAGGAGAAGGACAAAC TGCCTGTCAGCACGACGAC GGTGGACGACCACATGCCG CCCATTATGCAGTGTGAACC TCCACCTCCTGAAGCAGCAA GGATTCACGAAGTGGTCCC AAGGTTTCTCTCCGACAAGC TGTTGGTGACAAACCGGCA GAAAAACATCCCCCAGTTG ACAGCCAACCAGCAGTTCCT TATCGCCAGGCTCATCTGGT ACCAGGACGGGTACGAGCA GCCTTCTGATGAAGATTTGA AGAGGATTACGCAGACGTG GCAGCAAGCGGACGATGAA AACGAAGAGTCGGACACTC CCTTCCGCCAGATCACAGA GATGACTATCCTCACGGTCC

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				AACTTATCGTGGAGTTCGC GAAGGGATTGCCAGGGTTC GCCAAGATCTCGCAGCCTG ATCAAATTACGCTGCTTAAG GCTTGCTCAAGTGAGGTAA TGATGCTCCGAGTCGCGCG ACGATACGATGCGGCCTCA GACAGTATTCTGTTCGCGA ACAACCAAGCGTACACTCG CGACAACTACCGCAAGGCT GGCATGGCCGAGGTCATCG AGGATCTACTGCACTTCTGC CGGTGCATGTACTCTATGG CGTTGGACAACATCCATTAC GCGCTGCTCACGGCTGTCG TCATCTTTTCTGACCGGCCA GGGTTGGAGCAGCCGCAAC TGGTGGAAGAGATCCAGCG GTACTACCTGAATACGCTCC GCATCTATATCCTGAACCAG CTGAGCGGGTCGGCGCGTT CGTCCGTCATATACGGCAA GATCCTCTCAATCCTCTCTG AGCTACGCACGCTCGGCAT GCAAAACTCCAACATGTGC ATCTCCCTCAAGCTCAAGAA CAGAAAGCTGCCGCCTTTCC TCGAGGAGATCTGGGATGT GGCGGACATGTCGCACACC CAACCGCCGCCTATCCTCGA GTCCCCCACGAATCTCTAG
GAL4-링커-EcR	646	MKLLSSIEQACDICRLKKLKCSKEKPKC AKCLKNNWECRYSPKTKRSPLTRAHLT EVESRLERLEQLFLLIFPREDLDMILKM DSLQDIKALLTGLFVQDNVNKDAVTD RLASVETDMPLTLRQHRISATSSSEESS NKGQRQLTVSPEFPGRPECVVPETQC AMKRKEKKAQKEKDKLPVSTTTVDDH MPPIMQCEPPPPEAARIHEVVPRFLS DKLLVTNRQKNIPQLTANQQFLIARLI WYQDGYEQPSDEDLKRITQTWQQA DDENEESDTPFRQITEMTILTVQLIVEF	647	ATGAAGCTGCTGAGCAGCA TCGAGCAGGCTTGCGACAT CTGCAGGCTGAAGAAGCTG AAGTGCAGCAAGGAGAAG CCCAAGTGCGCCAAGTGCC TGAAGAACAACTGGGAGTG CAGATACAGCCCCAAGACC AAGAGGAGCCCCCTGACCA GGGCCCACCTGACCGAGGT GGAGAGCAGGCTGGAGAG GCTGGAGCAGCTGTTCCTG

[1049]

[1050]

이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
		AKGLPGFAKISQPDQITLLKACSSEVM MLRVARRYDAASDSILFANNQAYTRD NYRKAGMAEVIEDLLHFCRCMYSMA LDNIHYALLTAVVIFSDRPGLEQPQLVE EIQRYYLNTLRIYILNQLSGSARSSVIYG KILSILSELRTLGMQNSNMCISLKLKNR KLPPFLEEIWDVADMSHTQPPPILESP TNL		CTGATCTTCCCCAGGGAGG ACCTGGACATGATCCTGAA GATGGACAGCCTGCAAGAC ATCAAGGCCCTGCTGACCG GCCTGTTCGTGCAGGACAA CGTGAACAAGGACGCCGTG ACCGACAGGCTGGCCAGCG TGGAGACCGACATGCCCCT GACCCTGAGGCAGCACAGG ATCAGCGCCACCAGCAGCA GCGAGGAGAGCAGCAACA AGGGCCAGAGGCAGCTGAC CGTGAGCCCCGAGTTTCCC GGGCGGCCTGAGTGCGTAG TACCCGAGACTCAGTGCGC CATGAAGCGGAAAGAGAA GAAAGCACAGAAGGAGAA GGACAAACTGCCTGTCAGC ACGACGACGGTGGACGACC ACATGCCGCCCATTATGCAG TGTGAACCTCCACCTCCTGA AGCAGCAAGGATTCACGAA GTGGTCCCAAGGTTTCTCTC CGACAAGCTGTTGGTGACA AACCGGCAGAAAAACATCC CCCAGTTGACAGCCAACCA GCAGTTCCTTATCGCCAGGC TCATCTGGTACCAGGACGG GTACGAGCAGCCTTCTGAT GAAGATTTGAAGAGGATTA CGCAGACGTGGCAGCAAGC GGACGATGAAAACGAAGA GTCGGACACTCCCTTCCGCC AGATCACAGAGATGACTAT CCTCACGGTCCAACTTATCG TGGAGTTCGCGAAGGGATT GCCAGGGTTCGCCAAGATC TCGCAGCCTGATCAAATTAC GCTGCTTAAGGCTTGCTCAA GTGAGGTAATGATGCTCCG AGTCGCGCGACGATACGAT GCGGCCTCAGACAGTATTC

[1051]

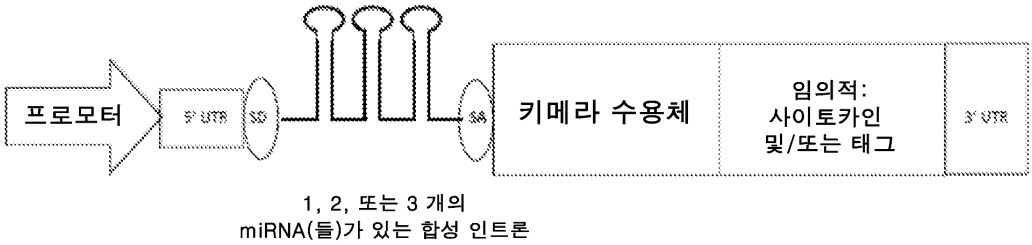
이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				TGTTCGCGAACAACCAAGC GTACACTCGCGACAACTACC GCAAGGCTGGCATGGCCGA GGTCATCGAGGATCTACTG CACTTCTGCCGGTGCATGTA CTCTATGGCGTTGGACAAC ATCCATTACGCGCTGCTCAC GGCTGTCGTCATCTTTTCTG ACCGGCCAGGGTTGGAGCA GCCGCAACTGGTGGAAGAG ATCCAGCGGTACTACCTGA ATACGCTCCGCATCTATATC CTGAACCAGCTGAGCGGGT CGGCGCGTTCGTCCGTCAT ATACGGCAAGATCCTCTCAA TCCTCTCTGAGCTACGCACG CTCGGCATGCAAAACTCCA ACATGTGCATCTCCCTCAAG CTCAAGAACAGAAAGCTGC CGCCTTTCCTCGAGGAGATC TGGGATGTGGCGGACATGT CGCACACCCAACCGCCGCCT ATCCTCGAGTCCCCCACGAA TCTCTAG
EMCV IRES			702	CCCCCTCTCCCTCCCCCCCCC CTAACGTTACTGGCCGAAG CCGCTTGGAATAAGGCCGG TGTGCGTTTGTCTATATGTT ATTTTCCACCATATTGCCGT CTTTTGGCAATGTGAGGGC CCGGAAACCTGGCCCTGTC TTCTTGACGAGCATTCCTAG GGGTCTTTCCCCTCTCGCCA AAGGAATGCAAGGTCTGTT GAATGTCGTGAAGGAAGCA GTTCCTCTGGAAGCTTCTTG AAGACAAACAACGTCTGTA GCGACCCTTTGCAGGCAGC GGAACCCCCCACCTGGCGA CAGGTGCCTCTGCGGCCAA AAGCCACGTGTATAAGATA CACCTGCAAAGGCGGCACA

[1052]

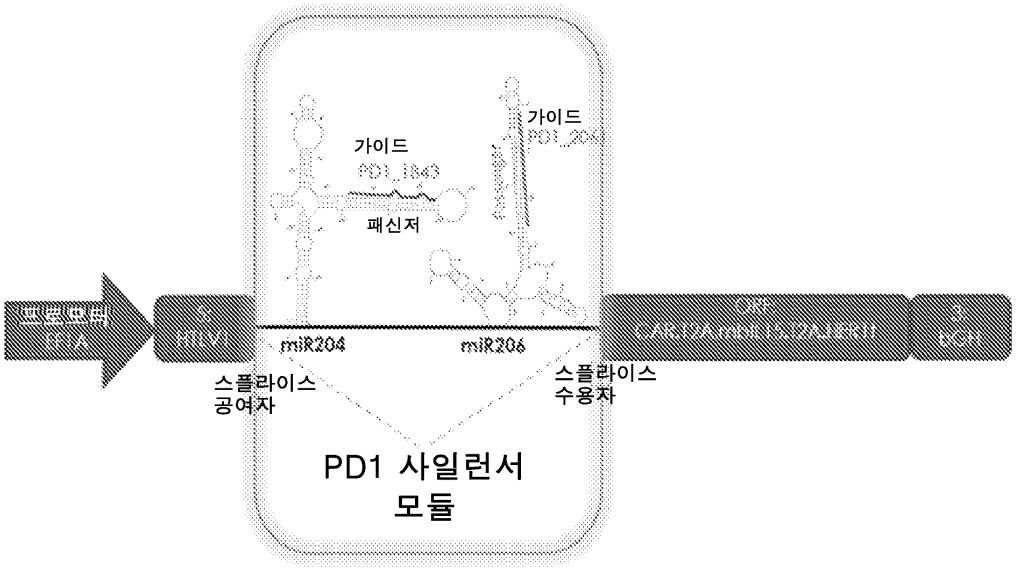
이름	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	뉴클레오티드 서열
				ACCCCAGTGCCACGTTGTG AGTTGGATAGTTGTGGAAA GAGTCAAATGGCTCTCCTCA AGCGTATTCAACAAGGGGC TGAAGGATGCCCAGAAGGT ACCCCATTGTATGGGATCTG ATCTGGGGCCTCGGTGCAC ATGCTTTACATGTGTTTAGT CGAGGTTAAAAAACGTCTA GGCCCCCCGAACCACGGGG ACGTGGTTTTCCTTTGAAAA ACACGATC
2xRbm3 IRES			703	ACTAGTTTTATAATTTCTTCT TCCAGAATTTCTGACATTTT ATAATTTCTTCTTCCAGAAG ACTCACAACCTC

도면

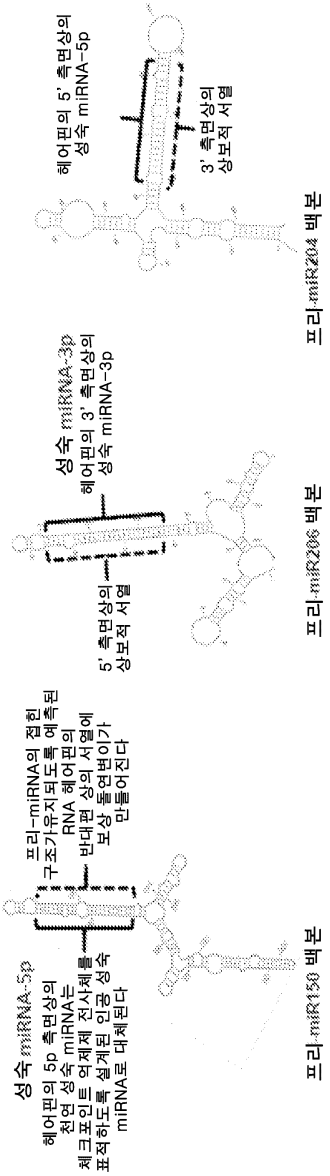
도면1a


프로모터
5' UTR
SD
SA
키메라 수용체
임의적:
사이토카인
및/또는 태그
3' UTR
1, 2, 또는 3 개의
miRNA(들)가 있는 합성 인트론

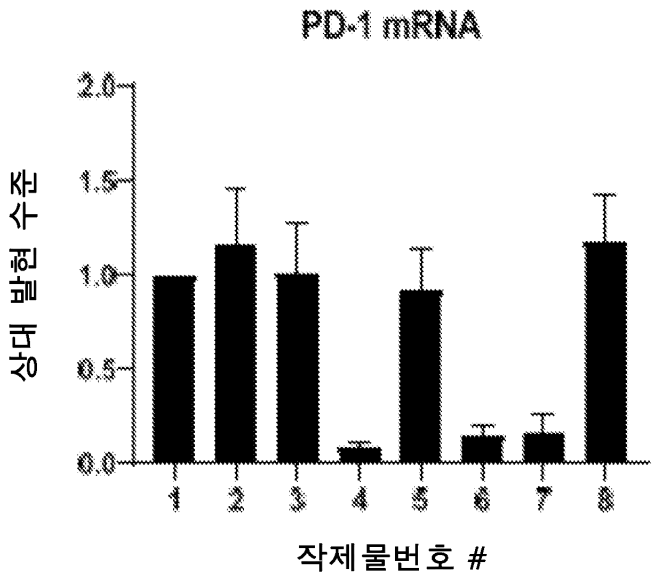
도면1b


가이드
가이드
패신저
miR204
miR206
스플라이스
공여자
스플라이스
수용자
PD1 사일런서
모듈

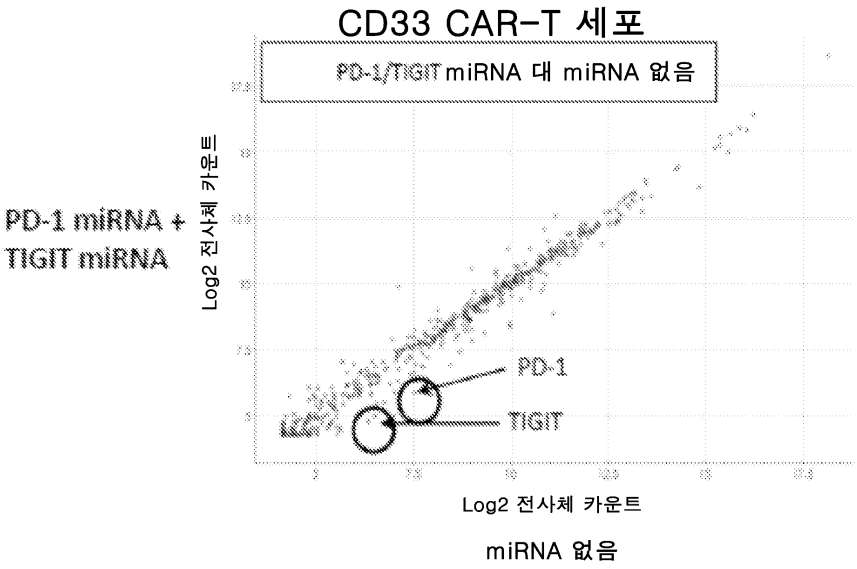
도면1c


성숙 miRNA-5p
헤어핀의 5p 측면상의
천연 성숙 miRNA는
체크포인트 억제제 전사체를
표적하도록 설계된 인공 성숙
miRNA로 대체된다
프리-miRNA의 접힌
구조가유지되도록예측된
RNA 헤어핀의
반대편 상의 서열에
보상 돌연변이가
만들어진다
프리-miR150 백본
5' 측면상의
상보적 서열
성숙 miRNA-3p
헤어핀의 3' 측면상의
성숙 miRNA-3p
프리-miR206 백본
헤어핀의 5' 측면상의
성숙 miRNA-5p
3' 측면상의
상보적 서열
프리-miR204 백본

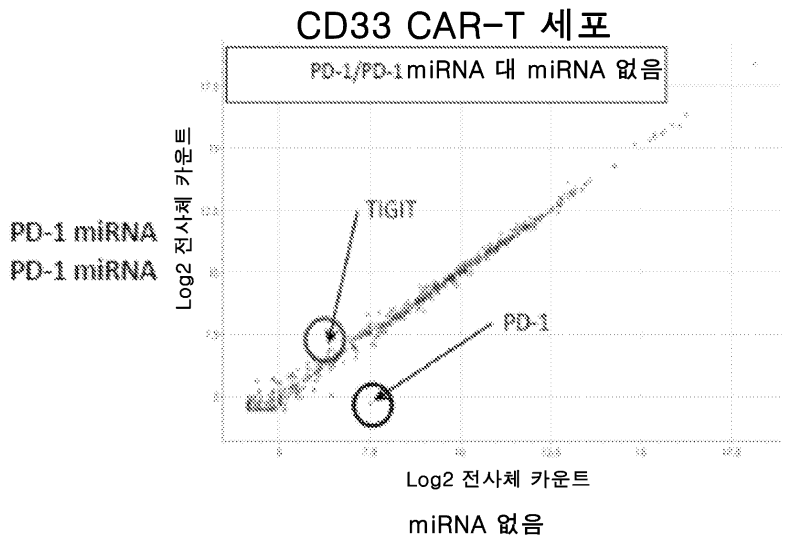
도면2


PD-1 mRNA
상대 발현 수준
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1
2
3
4
5
6
7
8
작제물번호 #

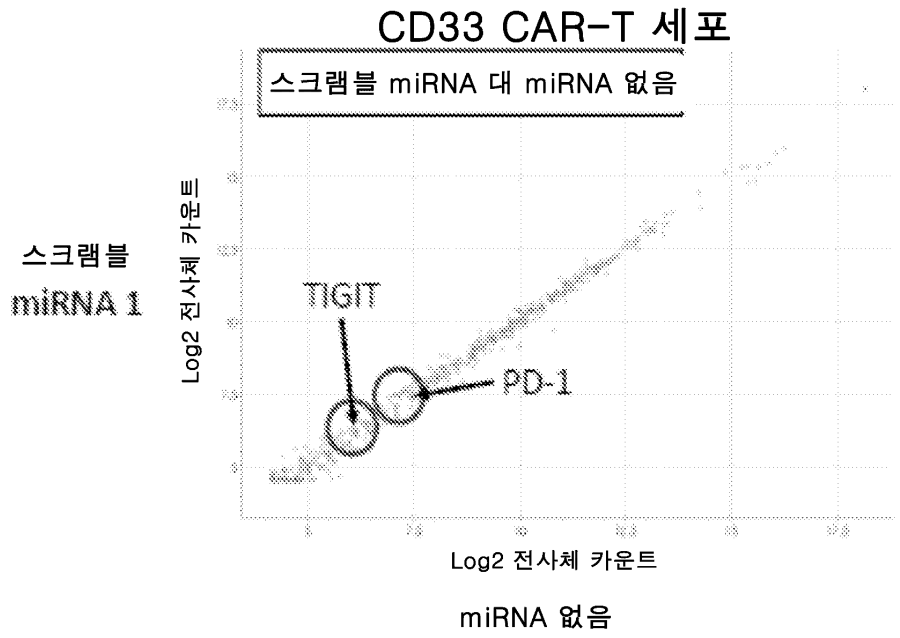
도면3a


CD33 CAR-T 세포
PD-1/TIGIT miRNA 대 miRNA 없음
PD-1 miRNA +
TIGIT miRNA
Log2 전사체 카운트
PD-1
TIGIT
Log2 전사체 카운트
miRNA 없음

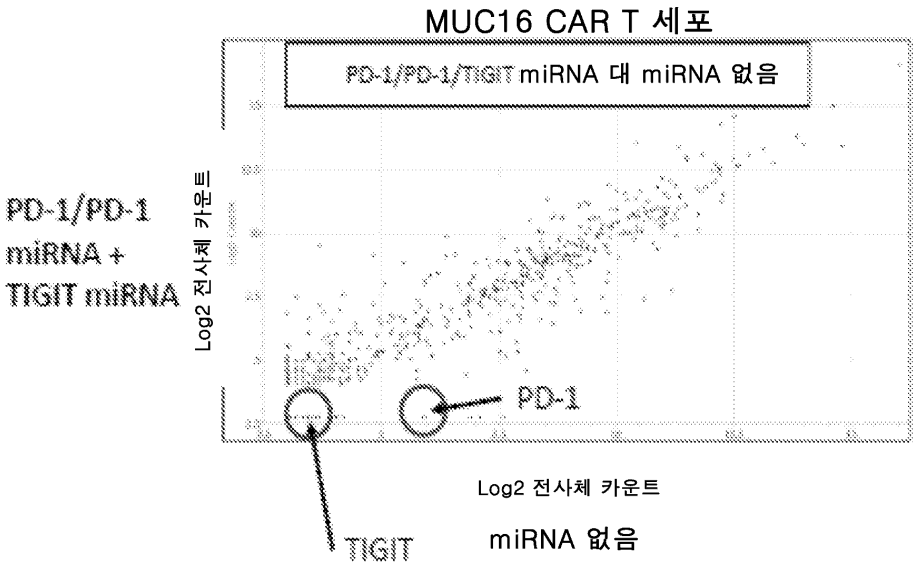
도면3b


CD33 CAR-T 세포
PD-1/PD-1 miRNA 대 miRNA 없음
PD-1 miRNA
PD-1 miRNA
Log2 전사체 카운트
TIGIT
PD-1
Log2 전사체 카운트
miRNA 없음

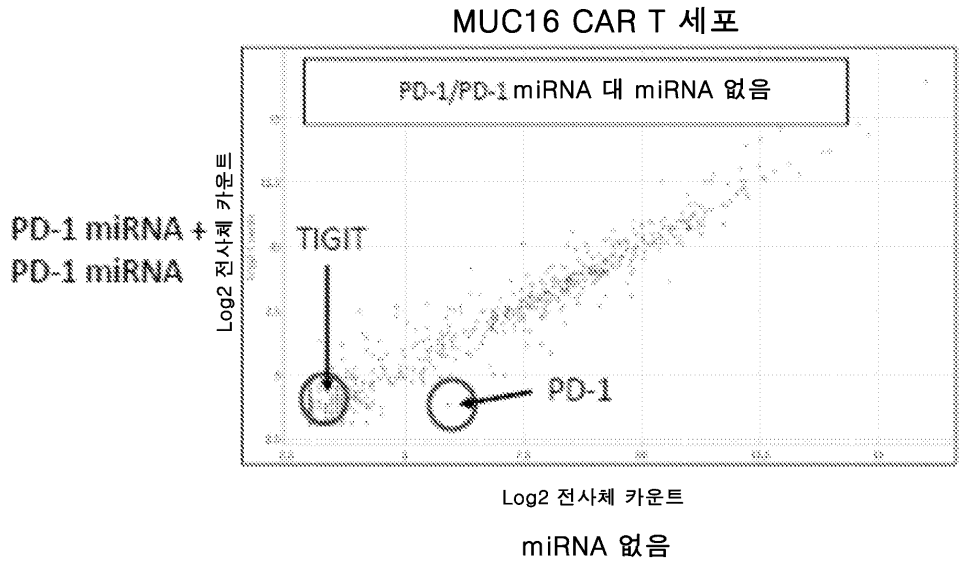
도면3c


CD33 CAR-T 세포
스크램블 miRNA 대 miRNA 없음
스크램블
miRNA 1
Log2 전사체 카운트
TIGIT
PD-1
Log2 전사체 카운트
miRNA 없음

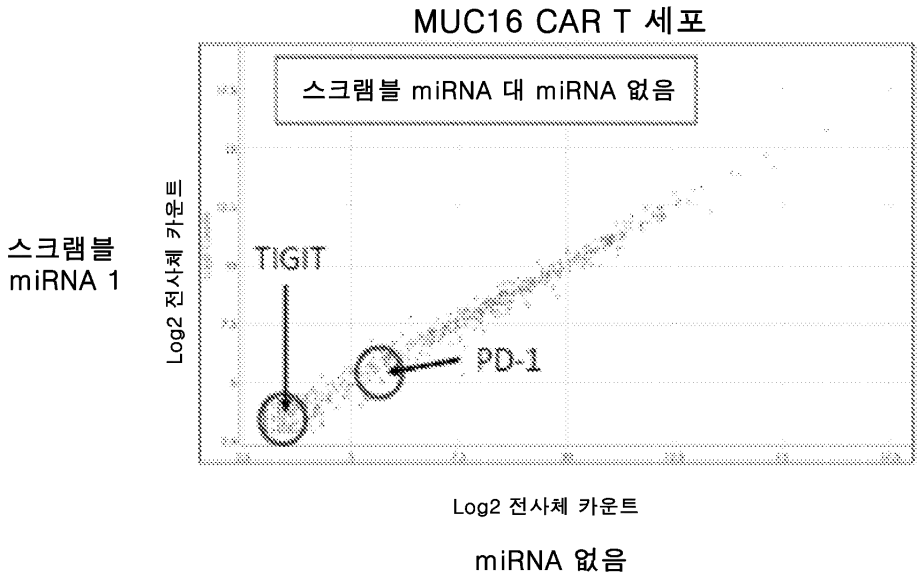
도면4a


MUC16 CAR T 세포
PD-1/PD-1/TIGIT miRNA 대 miRNA 없음
PD-1/PD-1 miRNA + TIGIT miRNA
Log2 전사체 카운트
PD-1
TIGIT
Log2 전사체 카운트
miRNA 없음

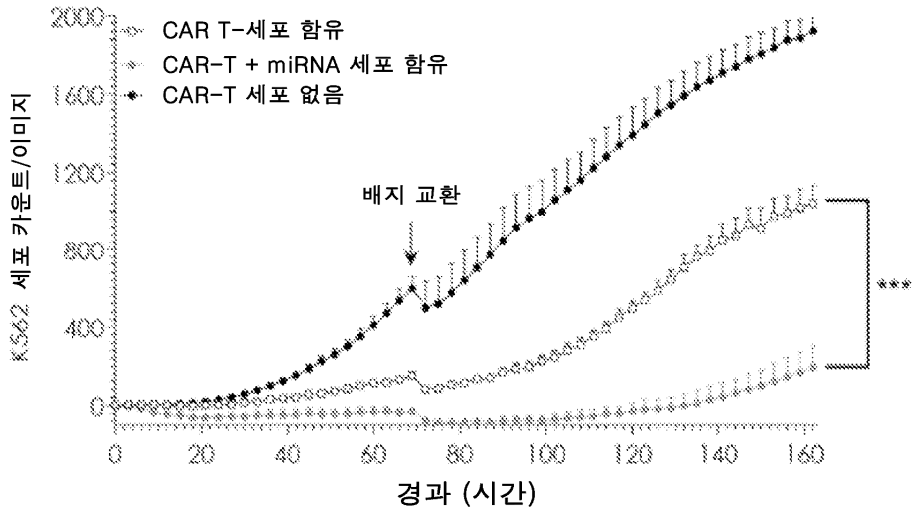
도면4b


MUC16 CAR T 세포
PD-1/PD-1 miRNA 대 miRNA 없음
PD-1 miRNA + PD-1 miRNA
Log2 전사체 카운트
TIGIT
PD-1
Log2 전사체 카운트
miRNA 없음

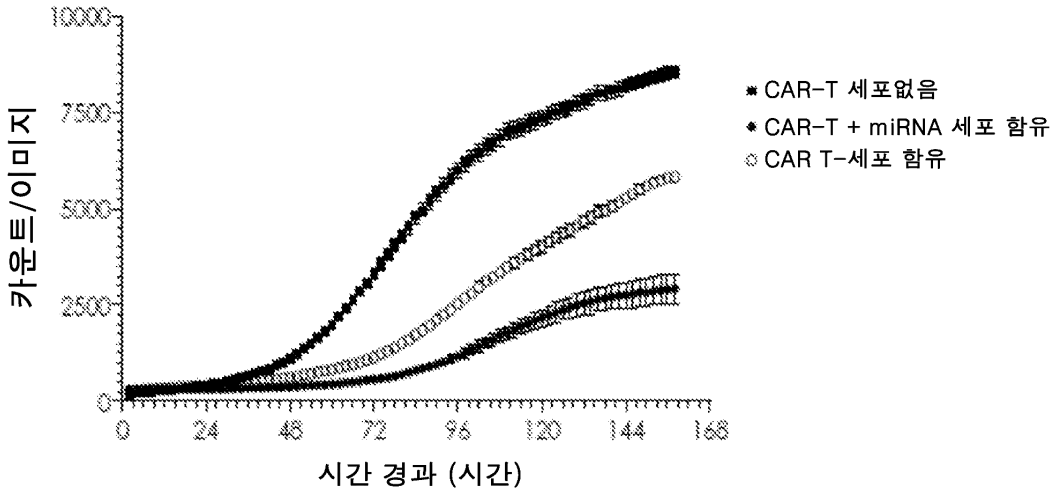
도면4c


MUC16 CAR T 세포
스크램블 miRNA 대 miRNA 없음
스크램블 miRNA 1
Log2 전사체 카운트
TIGIT
PD-1
Log2 전사체 카운트
miRNA 없음

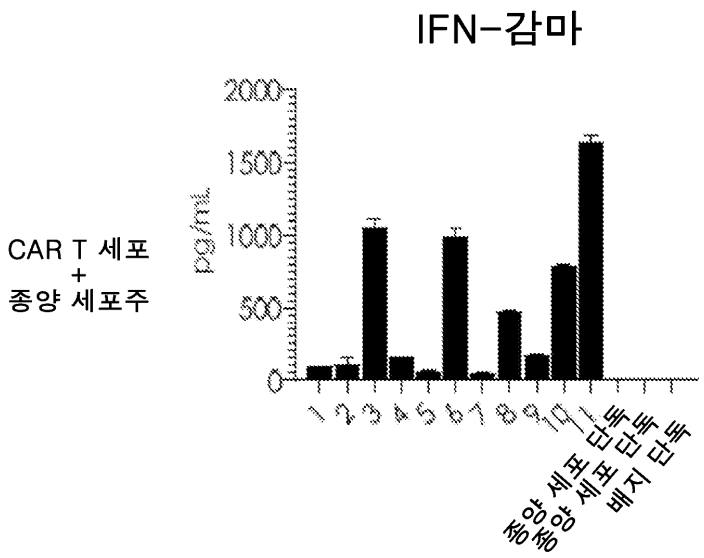
도면5a


CAR T-세포 함유
CAR-T + miRNA 세포 함유
CAR-T 세포 없음
K562 세포 카운트/이미지
2000
1600
1200
800
400
0
배지 교환
***
0
20
40
60
80
100
120
140
160
경과 (시간)

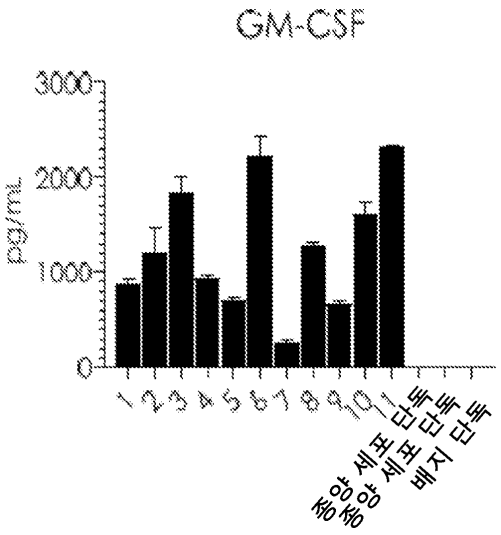
도면5b


10000
7500
5000
2500
0
카운트/이미지
0
24
48
72
96
120
144
168
시간 경과 (시간)
CAR-T 세포없음
CAR-T + miRNA 세포 함유
CAR T-세포 함유

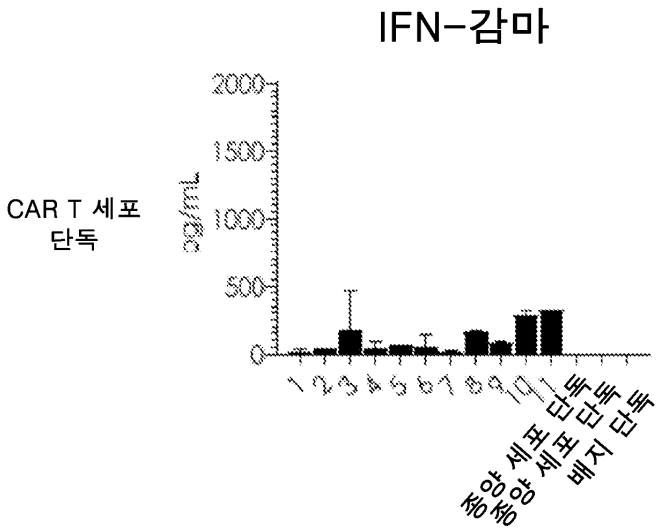
도면6a


IFN-감마
CAR T 세포
+
종양 세포주
2000
1500
1000
500
0
pg/mL
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
종양 세포 단독
종양 세포 단독
배지 단독

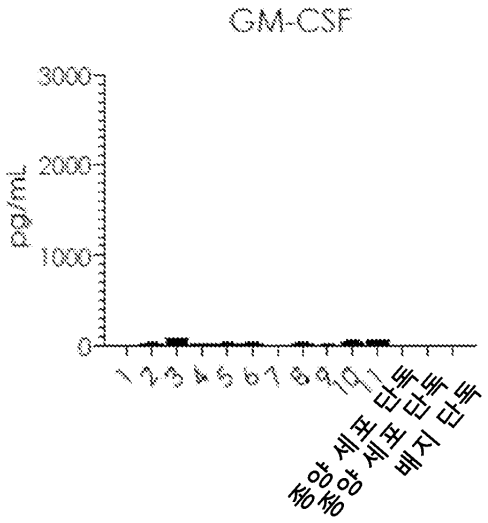
도면6b


GM-CSF
3000
2000
1000
0
pg/mL
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
단독
단독
단독
양성 세포
양성 세포
배지

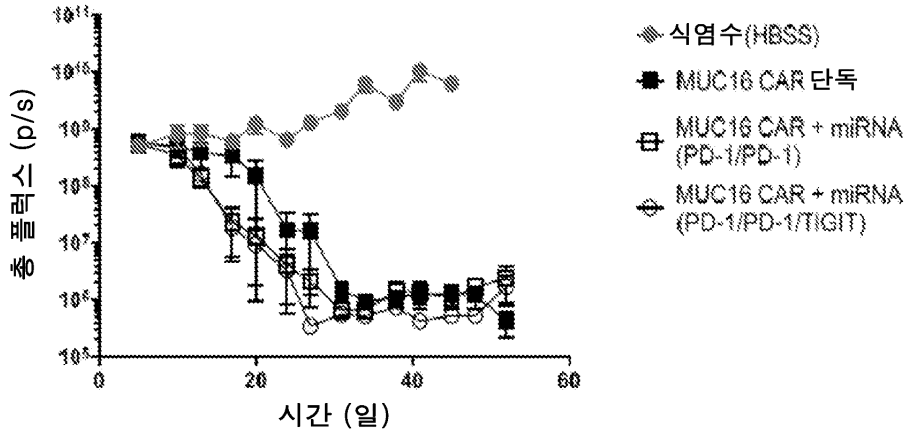
도면6c


IFN-감마
CAR T 세포
단독
2000
1500
1000
500
0
pg/mL
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
단독
단독
단독
양성 세포
양성 세포
배지

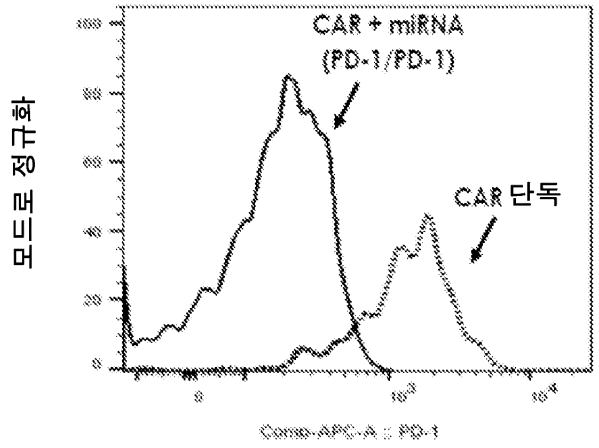
도면6d



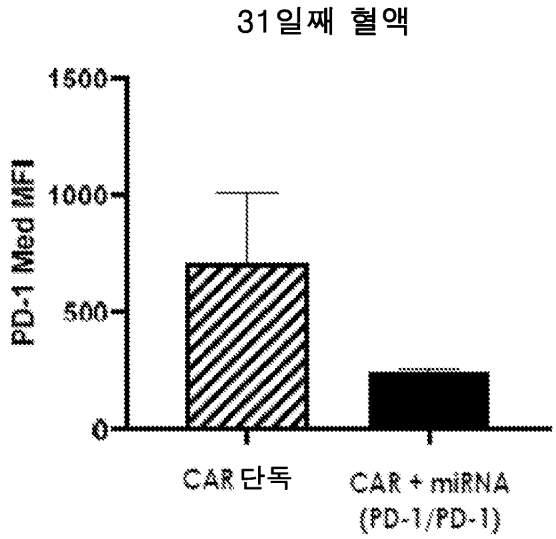
도면7



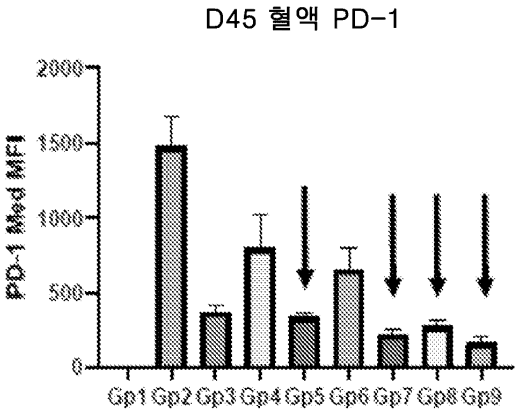
도면8a



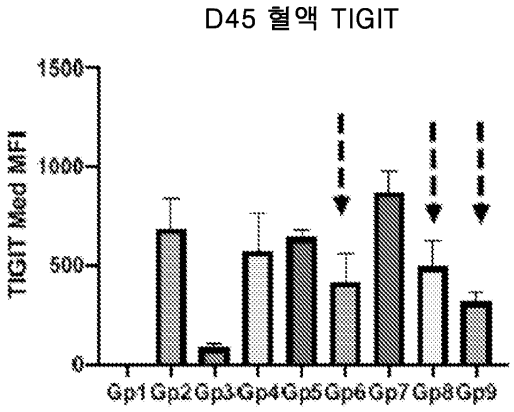
도면8b



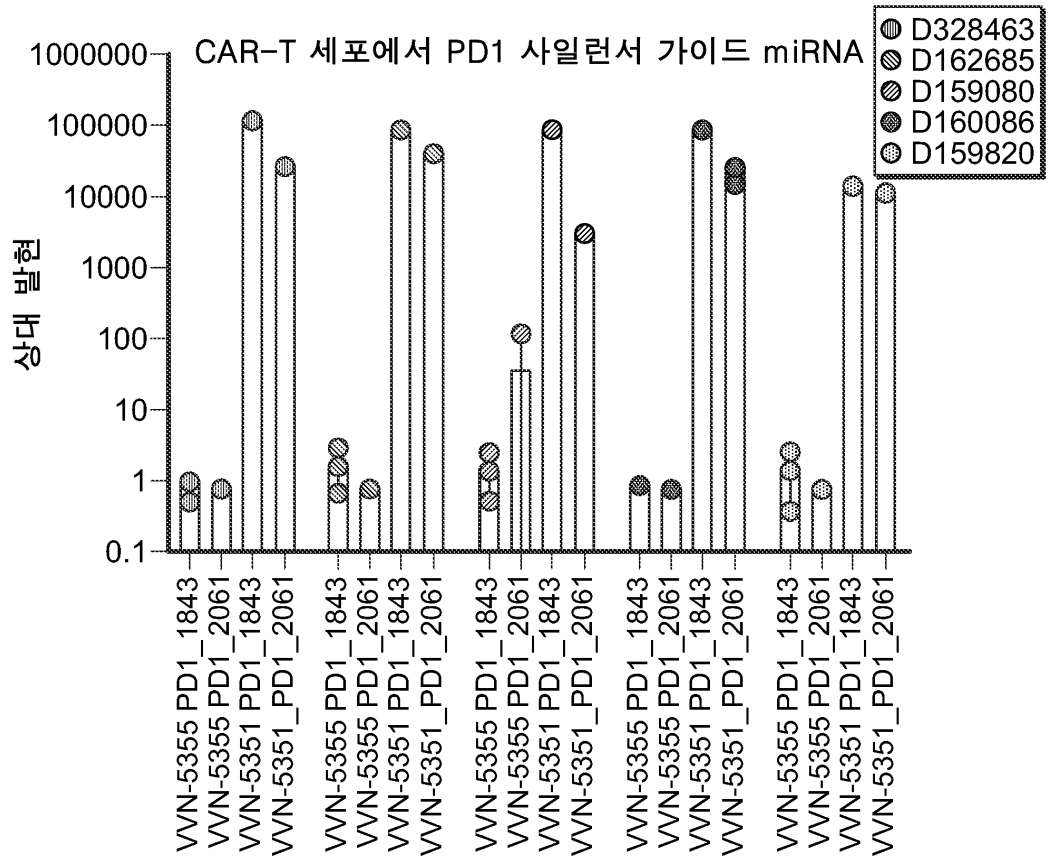
도면9a



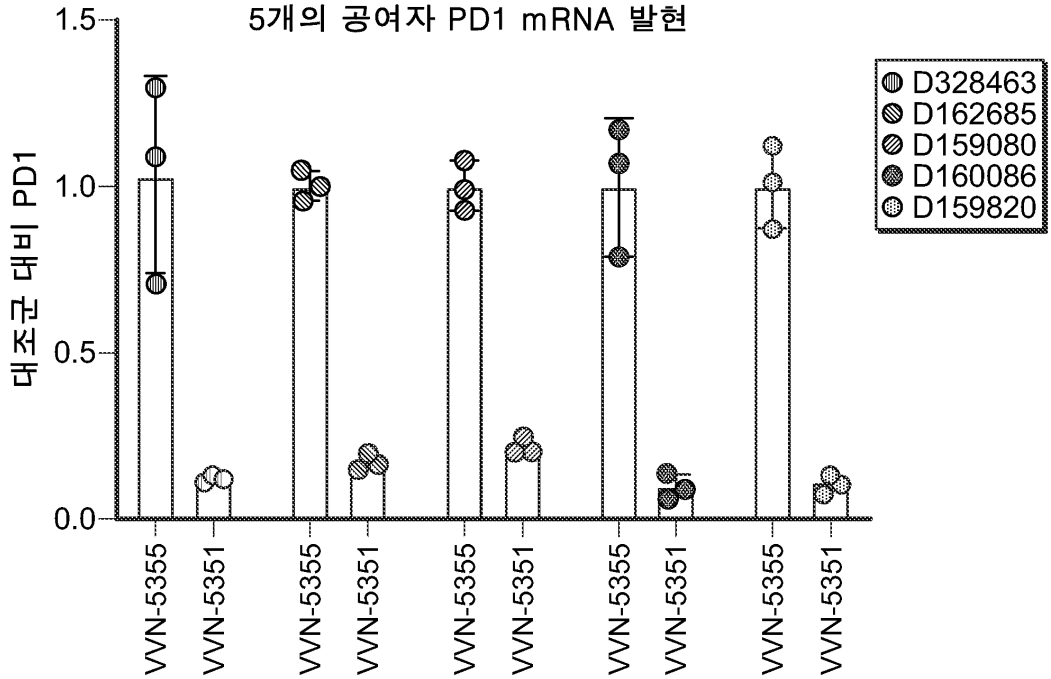
도면9b



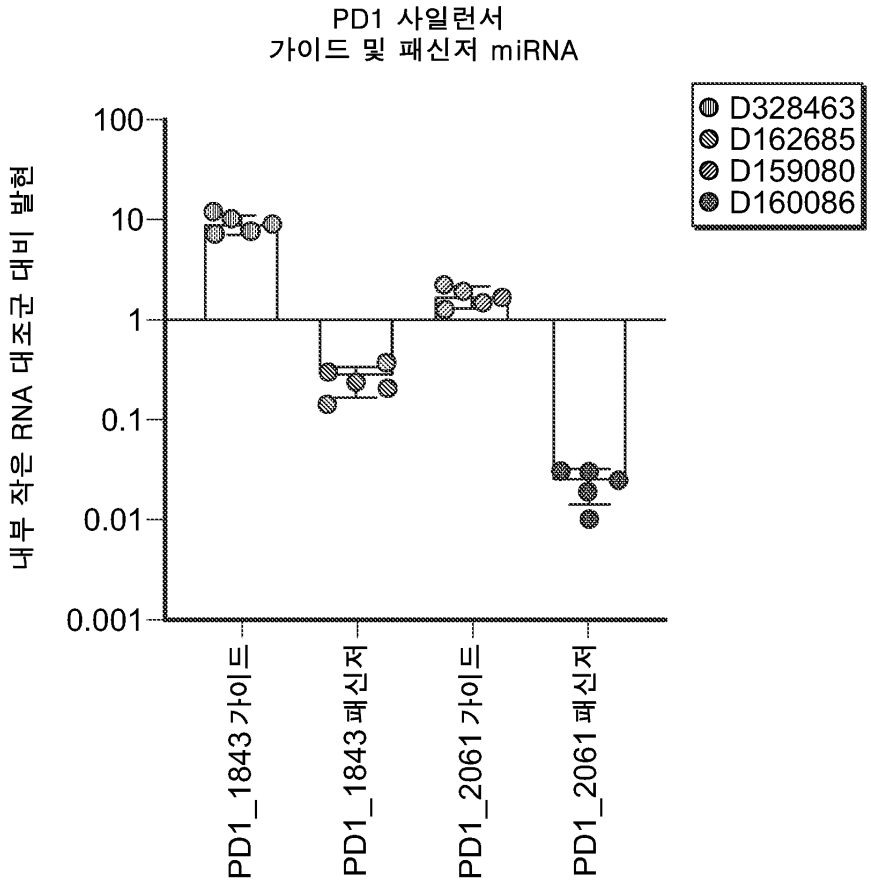
도면10a


CAR-T 세포에서 PD1 사일런서 가이드 miRNA
상대 발현
1000000
100000
10000
1000
100
10
1
0.1
D328463
D162685
D159080
D160086
D159820
VVN-5355 PD1_1843
VVN-5355 PD1_2061
VVN-5351 PD1_1843
VVN-5351_PD1_2061

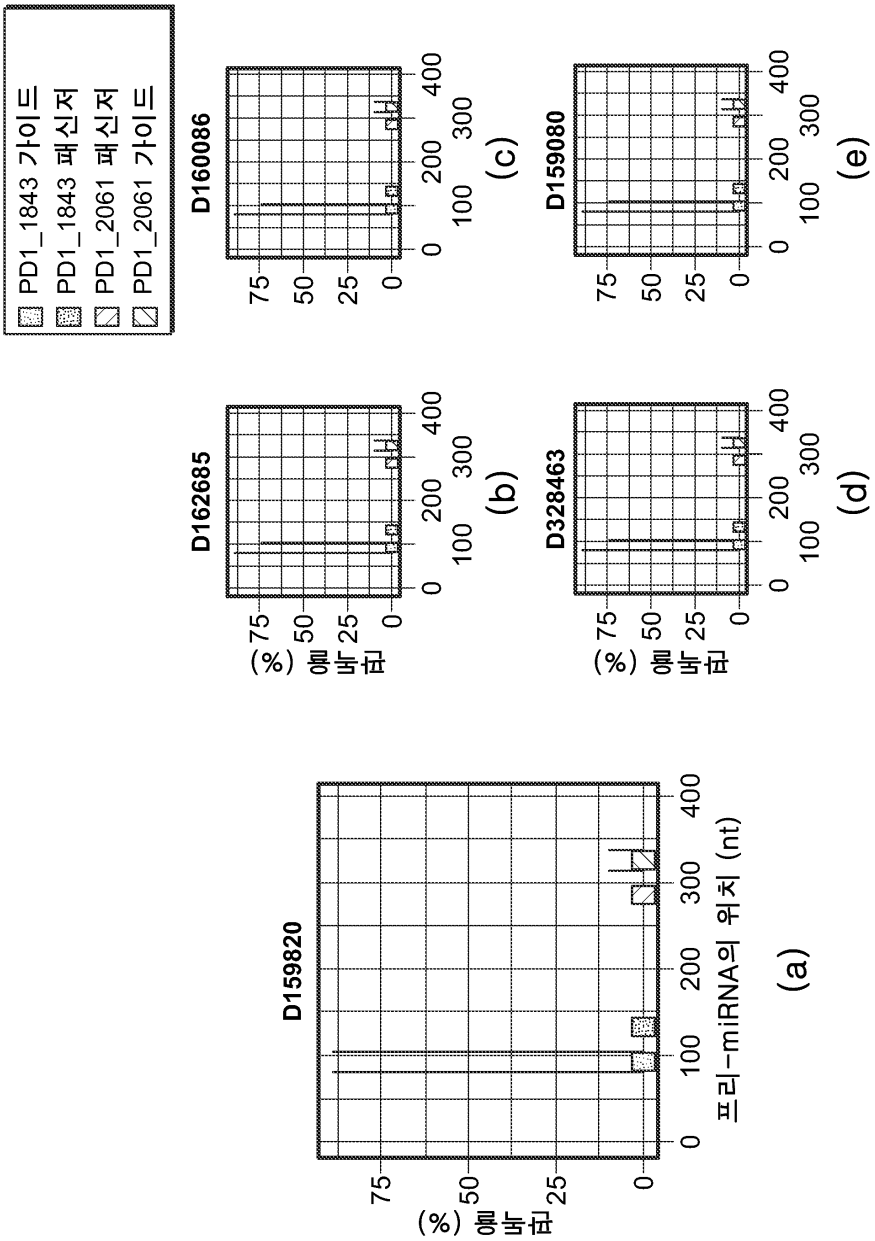
도면10b


5개의 공여자 PD1 mRNA 발현
대조군 대비 PD1
1.5
1.0
0.5
0.0
D328463
D162685
D159080
D160086
D159820
VVN-5355
VVN-5351

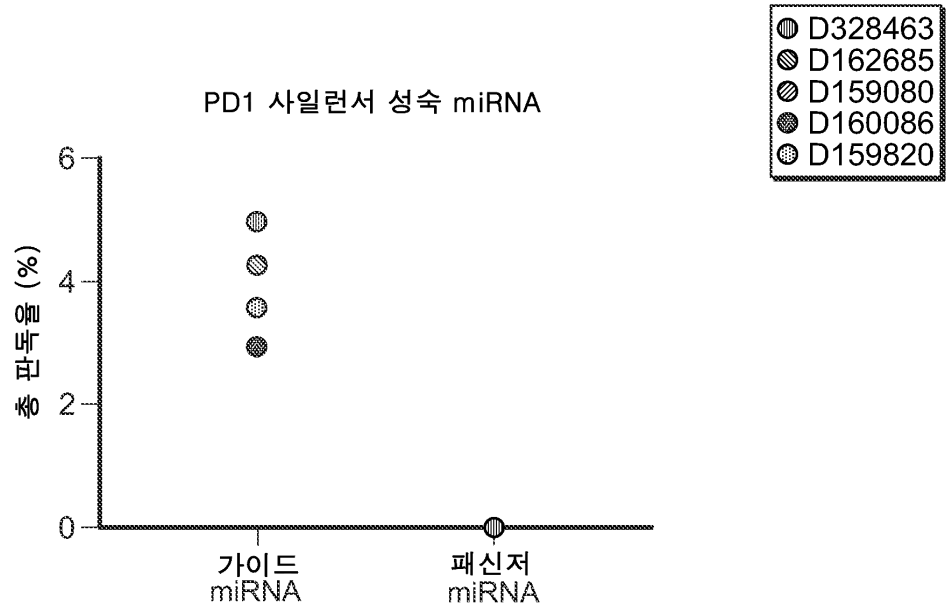
도면11


PD1 사일런서
가이드 및 패신저 miRNA
D328463
D162685
D159080
D160086
내부 작은 RNA 대조군 대비 발현
100
10
1
0.1
0.01
0.001
PD1_1843 가이드
PD1_1843 패신저
PD1_2061 가이드
PD1_2061 패신저

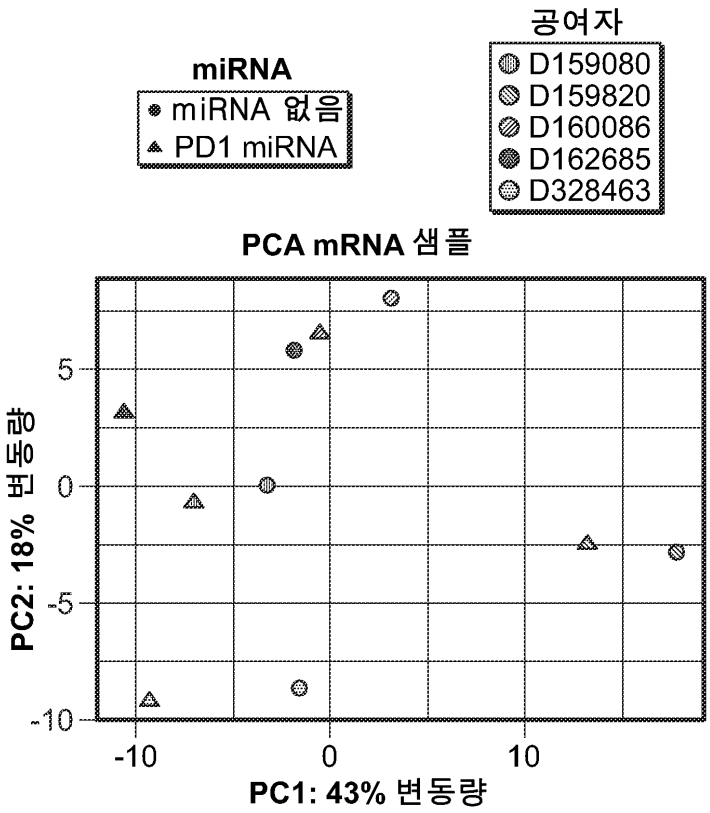
도면12


PD1_1843 가이드
PD1_1843 패신저
PD1_2061 패신저
PD1_2061 가이드
D159820
D160086
D162685
D159080
D328463
(a)
(b)
(c)
(d)
(e)
퍼뉵율 (%)
프리-miRNA의 위치 (nt)
0
25
50
75
100
200
300
400

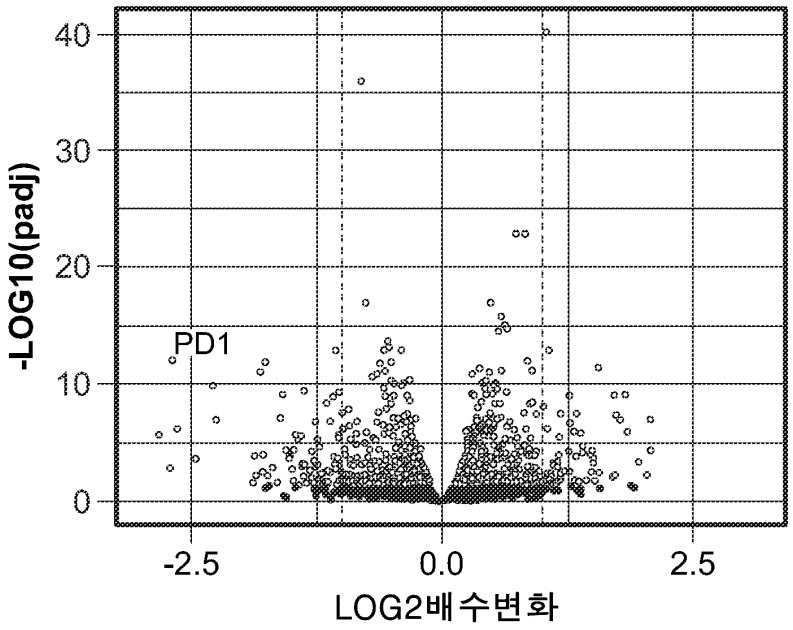
도면13


D328463
D162685
D159080
D160086
D159820
PD1 사일런서 성숙 miRNA
총 판독율 (%)
6
4
2
0
가이드
miRNA
패신저
miRNA

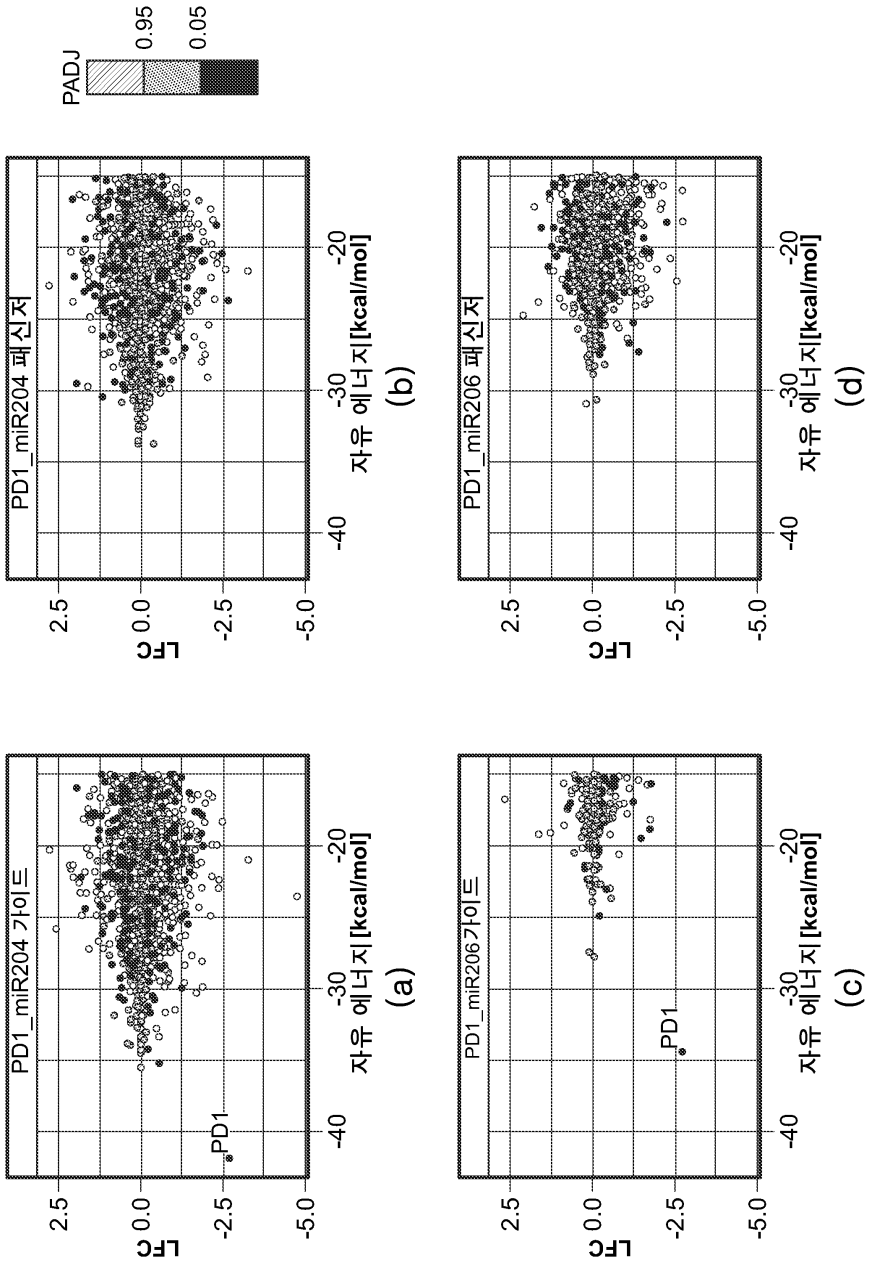
도면14a


miRNA
miRNA 없음
PD1 miRNA
공여자
D159080
D159820
D160086
D162685
D328463
PCA mRNA 샘플
PC2: 18% 변동량
5
0
-5
-10
-10
0
10
PC1: 43% 변동량

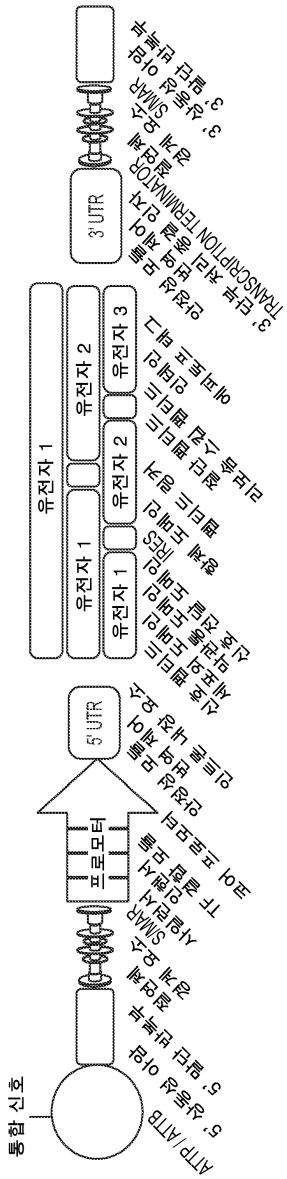
도면14b



도면15


PADJ
0.95
0.05
PD1_miR204 가이드
PD1_miR204 패신저
PD1_miR206가이드
PD1_miR206 패신저
PD1
LFC
2.5
0.0
-2.5
-5.0
-40
-30
-20
자유 에너지 [kcal/mol]
(a)
(b)
(c)
(d)

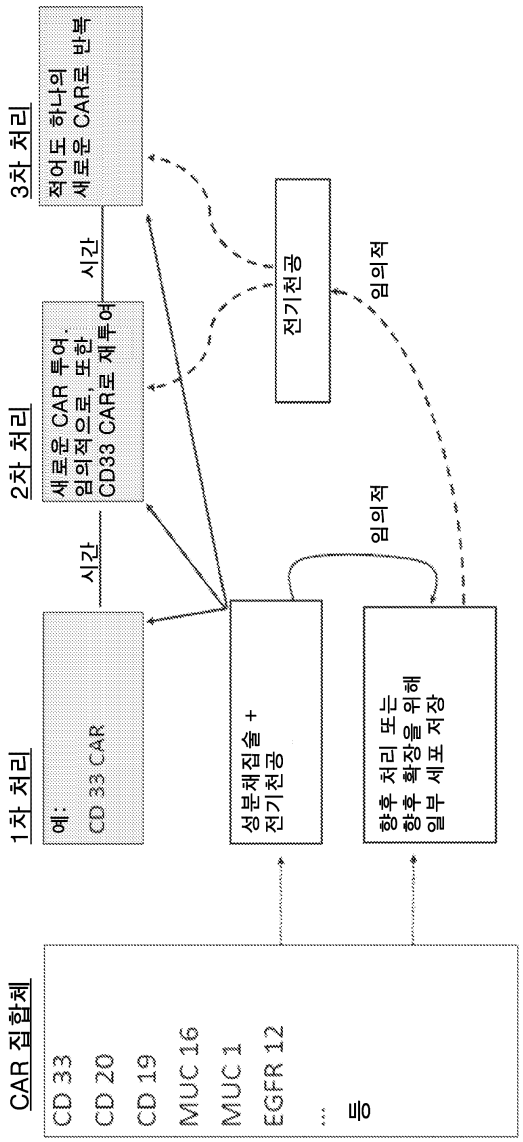
도면16



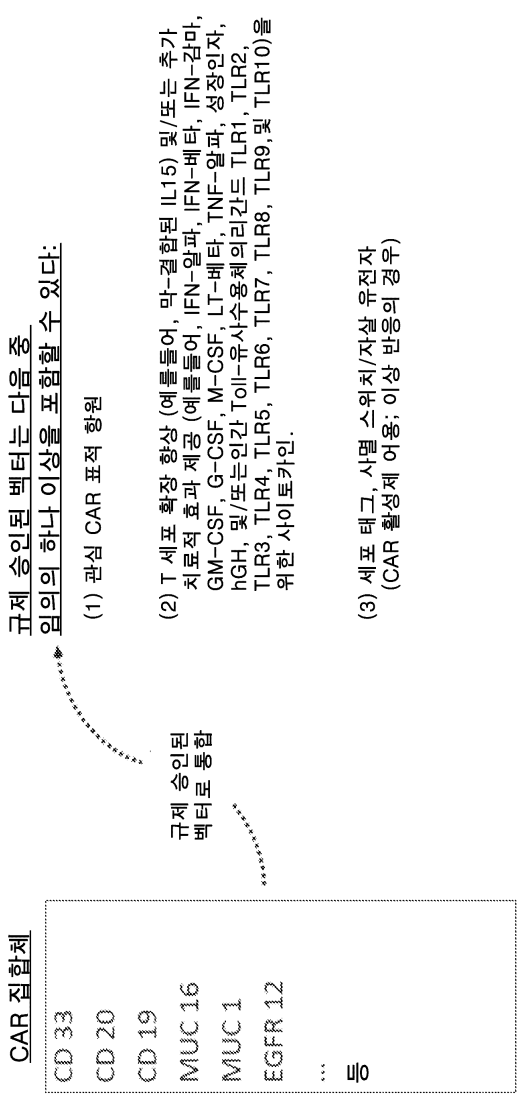
도면17

예 - CAR-T 치료 레지멘: 암환자에서 개인 맞춤형 세포 요법을 위한 CAR 집합체 활용

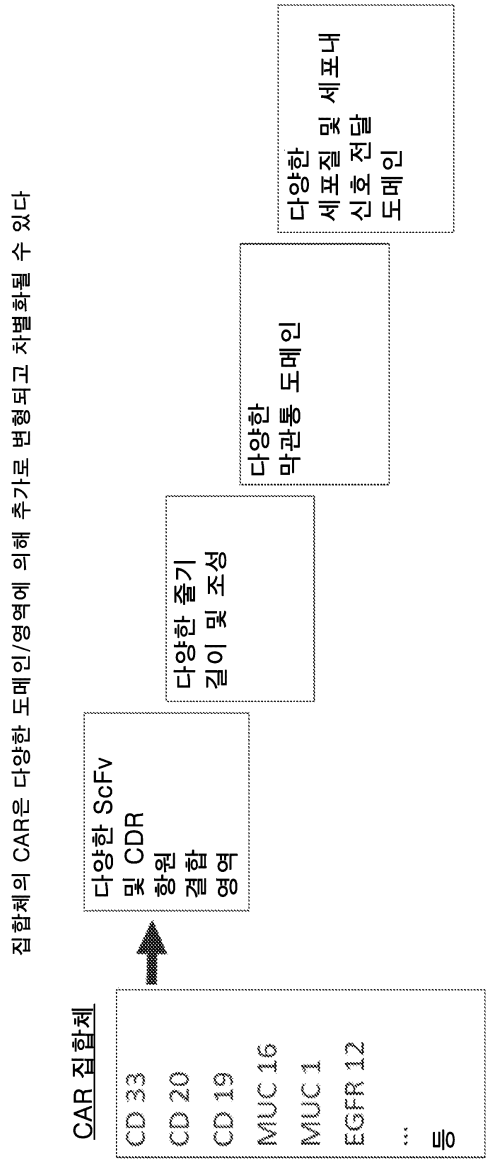
도면18


CAR 집합체
CD 33
CD 20
CD 19
MUC 16
MUC 1
EGFR 12
...
등
1차 처리
예:
CD 33 CAR
성분채집술 +
전기천공
향후 처리 또는
향후 확장을 위해
일부 세포 저장
임의적
2차 처리
새로운 CAR 투여.
임의적으로, 또한
CD33 CAR로 재투여
시간
전기천공
임의적
3차 처리
적어도 하나의
새로운 CAR로 반복
시간

도면19


CAR 집합체
CD 33
CD 20
CD 19
MUC 16
MUC 1
EGFR 12
...
등이
규제 승인된
벡터로 통합
규제 승인된 벡터는 다음 중
임의의 하나 이상을 포함할 수 있다:
(1) 관심 CAR 표적 항원
(2) T 세포 확장 향상 (예를들어, 막-결합된 IL15) 및/또는 추가
치료적 효과 제공 (예를들어, IFN-알파, IFN-베타, IFN-감마,
GM-CSF, G-CSF, M-CSF, LT-베타, TNF-알파, 성장인자,
hGH, 및/또는인간 Toll-유사수용체의리간드 TLR1, TLR2,
TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9,및 TLR10)을
위한 사이토카인.
(3) 세포 태그, 사멸 스위치/자살 유전자
(CAR 활성제 어용; 이상 반응의 경우)

도면20



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> PRECIGEN, INC.

<120> CHIMERIC RECEPTOR THERAPY

<130> 75594-348568

<140><141><150> 63/263,508

<151> 2021-11-03

<150> 63/263,001

<151> 2021-10-25

<150> 63/136,611

<151> 2021-01-12

<150> 63/136,074

<151> 2021-01-11

<160> 729

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1

aggagggtgg gggtggaggc aagcagagga cttcctgatc gcgtacccat ggctacagtc 60

tttcttcatg tgactcgtgg ac 82

<210> 2

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2

gagaatatat gaagg 15

<210> 3

<211> 70

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 3

gttcaattgt catcactggc atctttttg atcattgcac catcatcaaa tgcattggga 60

taaccatgac 70

<210> 4

<211> 62

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 4

gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga 60

gg 62

<210> 5

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 5

tatggattac tttgcta 17

<210> 6

<211> 62

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 6

tttcggcaag tgcctcctcg ctggccccag ggtaccaccc ggagcacagg tttggtgacc 60

tt 62

<210> 7

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 7

ttagcaggaa aaaagagaac atcaccttgt aaaactgaag attgtgacca gtcagaataa 60

tgt 63

<210> 8

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 8

tgatatgtgc at 12

<210> 9

<211> 64

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 9

gcattatggt gacagctgcc tcgggaagcc aagttgggct ttaaagtgca gggcctgctg 60

atgt 64

<210> 10

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 10

agggactggg cccacgggga ggcagcgtcc ccgaggcagc agcggcagcg gcggctcctc 60

tccccatggc cctg 74

<210> 11

<211

> 10

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 11

ctgggctcag 10

<210> 12

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 12

cagggacctg gggaccccgg caccggcagg ccccaagggg tgaggtgagc gggcattggg 60

acctcccctc cctgtactc 79

<210> 13

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 13

agggactggg cccacgggga ggcagcgtcc ccgaggcagc agcggcagcg gcggctcctc 60

tccccatggc c 71

<210> 14

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 14

tgctgggctc agacc 15

<210> 15

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 15

ggacctgggg accccggcac cggcaggccc caaggggtga ggtgagcggg cattgggacc 60

tcccctccct gtactc 76

<210> 16

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 16

cttctgaaga aaatatattt ctttttattc atagctctta tgatagcaat gtcagcagtg 60

cct 63

<210> 17

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 17

ttaagattct aaaattatct 20

<210> 18

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 18

aagtaaggtt gaccatactc tacagttgtg ttttaatgta tattaatgtt actaatgtgt 60

ttt 63

<210> 19

<211> 55

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 19

caggttaacc caacagaagg ctaaagaagg tatattgctg ttgacagtga gcgac 55

<210> 20

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 20

ctgtgaagcc acagatggg 19

<210> 21

<211> 53

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 21

tgcctactgc ctcggacttc aaggggctac tttaggagca attatcttgt tta 53

<210> 22

<211> 62

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 22

ccggggtcct gtctgcatcc agcgcagcat tctggaagac gccacgcctc cgctggcgac 60

gg 62

<210> 23

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 23

ctgtgacact tcaaac 16

<210> 24

<211> 62

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 24

ccgtccacgg caccgcatcg aaaacgccgc tgagacctca gccttgacct ccctcagcgt 60

gg 62

<210> 25

<211> 64

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 25

caatggtgga atgtggaggt gaagttaaca ccttcgtggc tacagagttt ccttagcaga 60

gctg 64

<210> 26

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 26

tgtctaaact at 12

<210> 27

<211> 92

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 27

tagctactgc taggcaatcc ttccctcgat aaatgtcttg gcatcgtttg ctttgagcaa 60

gaaggttcat ctgatatcag tcttctcaat ct 92

<210> 28

<211> 77

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 28

acaggctgat tgtatctgtc tatgagcaaa ggaaacctga aggaaccaag ggcctggctg 60

gacagagttg tcatgtg 77

<210> 29

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 29

gcagaacatc cgctcacctg t 21

<210> 30

<211> 68

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 30

cacatgacaa cccagcctga atgacaacca gccattgaaa gaaagcagcc ctcacaccat 60

agcatcta 68

<210> 31

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 31

acaggctgat tgtatctgtc tatgagcaaa ggaaacctga aggaaccaag ggcctggctg 60

gacagagttg tcatgtgtc 79

<210> 32

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 32

agaacatccg ctcacct 17

<210> 33

<211> 68

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 33

cacatgacaa cccagcctga atgacaacca gccattgaaa gaaagcagcc ctcacaccat 60

agcatcta 68

<210> 34

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 34

gggtttattg taagagagca ttatgaagaa aaaaatagat cataaagctt cttcagg 57

<210> 35

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 35

gatttaaata gtgattgtc 19

<210> 36

<211> 58

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 36

cttgggggag accagctgcg ctgcactacc aacagcaaaa gaagtgaatg ggacagct 58

<210> 37

<211> 59

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 37

gggtttattg taagagagca ttatgaagaa aaaaatagat cataaagctt cttcaggaa 59

<210> 38

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 38

tttaaatagt gattg 15

<210> 39

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 39

gttcttgggg gagaccagct gcgctgcact accaacagca aaagaagtga atgggacagc 60

t 61

<210> 40

<211> 64

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 40

tttaccaatg aaaagcattt aactgttttg gattccaaac tagcagcact acaatgcttt 60

gcta 64

<210> 41

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 41

tcgcctcttc aatgga 16

<210> 42

<211> 64

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 42

tagctatgca ttgattacta cgggacaacc aacgttttca tttgtgaata tcaattactt 60

gcca 64

<210> 43

<211> 58

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 43

tgaagccaca ggagccaaga gcaggaggac caaggccctg gcgaaggccg tggcctcg 58

<210> 44

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 44

gtgcaggtcc caatg 15

<210> 45

<211> 59

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 45

cggggacgcg ggcctggacg ccggcatccg ggctcaggac ccccctctct gccagaggc 59

<210> 46

<211> 68

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 46

gtcttggagg ctggggcacc tcggggaagg acgccggcat cagcaccatt ctggggtacg 60

gggatgga 68

<210> 47

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 47

gtttct 6

<210> 48

<211> 70

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 48

gccgtccgta tccgctgcag cctgtggggc ctgcgggccg gggagccgat cgcgcttcag 60

ctcagcgcct 70

<210> 49

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 49

ccaataattc aagccaagca agtatatagg tgttttaata gtttttgttt gcagtcctct 60

g 61

<210> 50

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 50

tacaagaaga atgtagt 17

<210> 51

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 51

tggtggcctg ctatttcctt caaatgaatg atttttacta attttgtgta cttttattgt 60

g 61

<210> 52

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 52

tgtctgcttg ttttgcctac catcgtgaca tctccatggc tgtaccacct tgtcggg 57

<210> 53

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 53

ctgttgaatc tcatgg 16

<210> 54

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 54

tctgacattt tggtatcttt catctgacca tccatatcca atgttctcat ttaaaca 57

<210> 55

<211> 65

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 55

ggagtcagga ggcctgggca gcctgaagag tacacgccga cggacagaca gacagtgcag 60

tcacc 65

<210> 56

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 56

aacagcactg gaggg 15

<210> 57

<211> 65

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 57

gatgagtgta ctgtgggctt cggagatcac gccactgctg ccgcccgctg cccgccacca 60

tcttc 65

<210> 58

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 58

cagttctgtt ttgatttttt ttgtttgttt tttgatcagt gctaatcttc gatactcgaa 60

gga 63

<210> 59

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 59

tctttattta tga 13

<210> 60

<211> 62

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 60

ttttttagta tcaaatccca ccctggaggc acttcctgtt cctgatgcag ccttcaggga 60

gg 62

<210> 61

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 61

cggaccacgg tgtccccttc tctccagctg ggggtctcgg gtcctggcgc tgagaggccg 60

c 61

<210> 62

<211> 11

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 62

gtgcacccgt g 11

<210> 63

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 63

gcggccctag cgacctgcgg cggcgccggg aaagccctgc ctctgcagcg ggtcccaggg 60

gtc 63

<210> 64

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 64

aatatagtct tctccctcgc tt 22

<210> 65

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 65

aagcagggac aggactatat t 21

<210> 66

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 66

aatatagtct tctccctcgc tt 22

<210> 67

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 67

gagcgaggga taggactata ct 22

<210> 68

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 68

aatatagtct tctccctcgc tg 22

<210> 69

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 69

cagtgaggga agactatgtt 20

<210> 70

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 70

aatatagtct tctccctcgc tg 22

<210> 71

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 71

cagcgaggga gaagattacc att 23

<210> 72

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 72

ttcaggaatg ggttccaagg at 22

<210> 73

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 73

atcctggaag ctattcctga c 21

<210> 74

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 74

tataatataa tagaaccaca gg 22

<210> 75

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 75

cctgtggttc tgttatatcc ata 23

<210> 76

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 76

ttcaggaatg ggttccaagg ag 22

<210> 77

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 77

ctccttggac cattcctgaa 20

<210> 78

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 78

ttcaggaatg ggttccaagg aatt 24

<210> 79

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 79

aatgtcctga agccattcat gga 23

<210> 80

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 80

ttcaggaatg ggttccaagg ag 22

<210> 81

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 81

ctccttggaa cacattccta ca 22

<210> 82

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 82

ttcaggaatg ggttccaagg aag 23

<210> 83

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 83

cttcttggta cacgttcctg ctca 24

<210> 84

<400> 84

000

<210> 85

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 85

acgtgtggtt tatcctgttg ta 22

<210> 86

<400> 86

000

<210> 87

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 87

ccagcttgtg gttctattat gttata 26

<210> 88

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 88

agatccacgt tactcaccct ag 22

<210> 89

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 89

ctagggtgtg tcatgtggat gaa 23

<210> 90

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 90

agatccacgt tactcacccg tg 22

<210> 91

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 91

acccgggtga taatatggat ct 22

<210> 92

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 92

agatccacgt tactcacccc ct 22

<210> 93

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 93

aggggtgaga agcgtggatc c 21

<210> 94

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 94

agatccacgt tactcaccct ta 22

<210> 95

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 95

taggtgagtt acgtggatct gtt 23

<210> 96

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 96

agatccacgt tactcaccct gc 22

<210> 97

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 97

gtagggtgag actcgtggat ct 22

<210> 98

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 98

accacgatga ctgctgtgca ga 22

<210> 99

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 99

tctgcgtagc agtcatcgcc ggt 23

<210> 100

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 100

accacgatga ctgctgtgca ga 22

<210> 101

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 101

tctgatggcc gtcatcgtgg c 21

<210> 102

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 102

accacgatga ctgctgtgca ga 22

<210> 103

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 103

tctgtacagc agcatcgatg gt 22

<210> 104

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 104

accacgatga ctgctgtgca ga 22

<210> 105

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 105

tgcgcagctg ttcatcgtgg t 21

<210> 106

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 106

accacgatga ctgctgtgca ga 22

<210> 107

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 107

ctgcgaagca gcatcgtggc 20

<210> 108

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 108

accacgatga ctgctgtgca ga 22

<210> 109

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 109

tctgcaacgc agtctcgctg g 21

<210> 110

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 110

accacgatga ctgctgtgca ga 22

<210> 111

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 111

gatgcacagc aatcatcgtg gt 22

<210> 112

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 112

accacgatga ctgctgtgca gat 23

<210> 113

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 113

atctgcacag cagttcgtgg 20

<210> 114

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 114

accacgatga ctgctgtgca ga 22

<210> 115

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 115

tctgccaata gctgtaatcg tgg 23

<210> 116

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 116

tatcgttcac ggtcagcgac tg 22

<210> 117

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 117

cagtcgttga ctgtggactt ata 23

<210> 118

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 118

tatcgttcac ggtcagcgac tg 22

<210> 119

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 119

cagtgctgaa cgtgaacgat c 21

<210> 120

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 120

tatcgttcac ggtcagcgac tg 22

<210> 121

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 121

tagtcgctga cttgaacaga ta 22

<210> 122

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 122

tatcgttcac ggtcagcgac t 21

<210> 123

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 123

tgtcgctgac agtgaacgat a 21

<210> 124

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 124

tatcgttcac ggtcagcgac tg 22

<210> 125

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 125

gtcgctgagc gctgaacgat g 21

<210> 126

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 126

taactcagga cattgaagta gt 22

<210> 127

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 127

actacttcaa tgtcctgacc tta 23

<210> 128

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 128

taactcagga cattgaagta gt 22

<210> 129

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 129

actattcaga gtcctgagtt c 21

<210> 130

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 130

taactcagga cattgaagta gt 22

<210> 131

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 131

ctactccaat gcctgagttg 20

<210> 132

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 132

taactcagga cattgaagta gt 22

<210> 133

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 133

actactgtaa tgtctgacgt t 21

<210> 134

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 134

taactcagga cattgaagta gtc 23

<210> 135

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 135

gactacttca atgttgagtt 20

<210> 136

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 136

agatccacgt tactcaccct ag 22

<210> 137

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 137

ctaggcagtg agcaaagtgg atc 23

<210> 138

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 138

agatccacgt tactcaccct ag 22

<210> 139

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 139

ctaggtgaga aacgtggatc g 21

<210> 140

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 140

agatccacgt tactcaccct ag 22

<210> 141

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 141

ctagggtgag taacgtggcc tct 23

<210> 142

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 142

agatccacgt tactcaccct ag 22

<210> 143

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 143

tagggcgagt acgtggatcg 20

<210> 144

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 144

agatccacgt tactcaccct ag 22

<210> 145

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 145

ctagggtgag tacgtggcat ct 22

<210> 146

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 146

cattatgcct gggatttgga tc 22

<210> 147

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 147

gatcagatcg caggcataat t 21

<210> 148

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 148

cattatgcct gggatttgga tc 22

<210> 149

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 149

gatccggatc ctaggtatcc atg 23

<210> 150

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 150

cattatgcct gggatttgga tcg 23

<210> 151

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 151

cggccagaac caaggcataa gta 23

<210> 152

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 152

cattatgcct gggatttgga tc 22

<210> 153

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 153

actccaaatc ccgtgcataa tcg 23

<210> 154

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 154

cattatgcct gggatttgga tc 22

<210> 155

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 155

gattcgaatc caaggcatat gg 22

<210> 156

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 156

taattcacat ccctttcatc ag 22

<210> 157

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 157

atgatgaaag gacagtgaat ta 22

<210> 158

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 158

tagtcgttgg gtaaagtcgc ca 22

<210> 159

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 159

tggtgacttc tcaacgatta 20

<210> 160

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 160

gttgctttcc gctaagtggt ga 22

<210> 161

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 161

tcaccactta gaggaaagcc tc 22

<210> 162

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 162

tttgcagtgg ccttcgtggc cc 22

<210> 163

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 163

gggctatgaa ggccattgag aaa 23

<210> 164

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 164

agcctcccgt cctaagaccc cac 23

<210> 165

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 165

gtgggtctta ggtcgggagc tgct 24

<210> 166

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 166

tgaacgacca gtgtttaacc gg 22

<210> 167

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 167

ccggttgaac attggttgcc tca 23

<210> 168

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 168

ttctccttgg agttcatccg cg 22

<210> 169

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 169

atgaacttag aggagacg 18

<210> 170

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 170

ttctccttgg agttcatccg cg 22

<210> 171

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 171

cgcggatgat ccaaggagga 20

<210> 172

<400> 172

000

<210> 173

<400> 173

000

<210> 174

<400> 174

000

<210> 175

<400> 175

000

<210> 176

<400> 176

000

<210> 177

<400> 177

000

<210> 178

<211> 210

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 178

aggagggtgg gggtggaggc aagcagagga cttcctgatc gcgtacccat ggctacagtc 60

tttcttcatg tgactcgtgg acaatatagt cttctccctc gcttgagaat atatgaagga 120

agcagggaca ggactatatt gttcaattgt catcactggc atctttttg atcattgcac 180

catcatcaaa tgcattggga taaccatgac 210

<210> 179

<211> 210

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 179

aggagggtgg gggtggaggc aagcagagga cttcctgatc gcgtacccat ggctacagtc 60

tttcttcatg tgactcgtgg acttcaggaa tgggttccaa ggatgagaat atatgaagga 120

tcctggaagc tattcctgac gttcaattgt catcactggc atctttttg atcattgcac 180

catcatcaaa tgcattggga taaccatgac 210

<210> 180

<211> 186

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 180

gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga 60

ggcctgtggt tctgttatat ccatatatgg attactttgc tatataatat aatagaacca 120

caggtttcgg caagtgcctc ctcgctggcc ccagggtacc acccggagca caggtttggt 180

gacctt 186

<210> 181

<211> 184

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 181

ttagcaggaa aaaagagaac atcaccttgt aaaactgaag attgtgacca gtcagaataa 60

tgtagatcca cgttactcac cctagtgata tgtgcatcta gggtgtgtca tgtggatgaa 120

gcattatggt gacagctgcc tcgggaagcc aagttgggct ttaaagtgca gggcctgctg 180

atgt 184

<210> 182

<211> 207

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 182

agggactggg cccacgggga ggcagcgtcc ccgaggcagc agcggcagcg gcggctcctc 60

tccccatggc cctgagatcc acgttactca cccgtgctgg gctcagaccc gggtgataat 120

atggatctca gggacctggg gaccccggca ccggcaggcc ccaaggggtg aggtgagcgg 180

gcattgggac ctcccctccc tgtactc 207

<210> 183

<211> 210

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 183

aggagggtgg gggtggaggc aagcagagga cttcctgatc gcgtacccat ggctacagtc 60

tttcttcatg tgactcgtgg acagatccac gttactcacc ccctgagaat atatgaagga 120

ggggtgagaa gcgtggatcc gttcaattgt catcactggc atctttttg atcattgcac 180

catcatcaaa tgcattggga taaccatgac 210

<210> 184

<211> 186

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 184

gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga 60

ggtctgcgta gcagtcatcg ccggttatgg attactttgc taaccacgat gactgctgtg 120

cagatttcgg caagtgcctc ctcgctggcc ccagggtacc acccggagca caggtttggt 180

gacctt 186

<210> 185

<211> 210

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 185

aggagggtgg gggtggaggc aagcagagga cttcctgatc gcgtacccat ggctacagtc 60

tttcttcatg tgactcgtgg acaccacgat gactgctgtg cagagagaat atatgaaggt 120

ctgatggccg tcatcgtggc gttcaattgt catcactggc atctttttg atcattgcac 180

catcatcaaa tgcattggga taaccatgac 210

<210> 186

<211> 185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 186

cattttccct ccctttccct taggagcctg ttcctctcac gccctcacct ggctgagccg 60

catctgtaca gcagcatcga tggttatgtc ctgacccagc taaccacgat gactgctgtg 120

cagatgccct ctgcccctgg cttcgaggag gaggaggagc tgctttcccc atcatctgga 180

aggtg 185

<210> 187

<211> 188

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 187

cttctgaaga aaatatattt ctttttattc atagctctta tgatagcaat gtcagcagtg 60

cctaccacga tgactgctgt gcagattaag attctaaaat tatcttgcgc agctgttcat 120

cgtggtagta aggttgacca tactctacag ttgtgtttta atgtatatta atgttactaa 180

tgtgtttt 188

<210> 188

<211> 189

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 188

cttctgaaga aaatatattt ctttttattc atagctctta tgatagcaat gtcagcagtg 60

cctaccacga tgactgctgt gcagattaag attctaaaat tatcttgcgc agctgttcat 120

cgtggtaagt aaggttgacc atactctaca gttgtgtttt aatgtatatt aatgttacta 180

atgtgtttt 189

<210> 189

<211> 172

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 189

tgtctgcttg ttttgcctac catcgtgaca tctccatggc tgtaccacct tgtcgggacc 60

acgatgactg ctgtgcagac tgttgaatct catggctgcg aagcagcatc gtggctctga 120

cattttggta tctttcatct gaccatccat atccaatgtt ctcatttaaa ca 172

<210> 190

<211> 181

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 190

cagttctgtt ttgatttttt ttgtttgttt tttgatcagt gctaatcttc gatactcgaa 60

ggatctgcaa cgcagtctcg ctggtcttta tttatgaacc acgatgactg ctgtgcagat 120

tttttagtat caaatcccac cctggaggca cttcctgttc ctgatgcagc cttcagggag 180

g 181

<210> 191

<211> 187

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 191

ggagtcagga ggcctgggca gcctgaagag tacacgccga cggacagaca gacagtgcag 60

tcaccaccac gatgactgct gtgcagaaca gcactggagg gatgcacagc aatcatcgtg 120

gtgatgagtg tactgtgggc ttcggagatc acgccactgc tgccgcccgc tgcccgccac 180

catcttc 187

<210> 192

<211> 182

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 192

ccaataattc aagccaagca agtatatagg tgttttaata gtttttgttt gcagtcctct 60

gatctgcaca gcagttcgtg gtacaagaag aatgtagtac cacgatgact gctgtgcaga 120

ttggtggcct gctatttcct tcaaatgaat gatttttact aattttgtgt acttttattg 180

tg 182

<210> 193

<211> 180

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 193

cggaccacgg tgtccccttc tctccagctg ggggtctcgg gtcctggcgc tgagaggccg 60

caccacgatg actgctgtgc agagtgcacc cgtgtctgcc aatagctgta atcgtgggcg 120

gccctagcga cctgcggcgg cgccgggaaa gccctgcctc tgcagcgggt cccaggggtc 180

<210> 194

<211> 186

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 194

gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga 60

ggcagtcgtt gactgtggac ttatatatgg attactttgc tatatcgttc acggtcagcg 120

actgtttcgg caagtgcctc ctcgctggcc ccagggtacc acccggagca caggtttggt 180

gacctt 186

<210> 195

<211> 210

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 195

aggagggtgg gggtggaggc aagcagagga cttcctgatc gcgtacccat ggctacagtc 60

tttcttcatg tgactcgtgg actatcgttc acggtcagcg actggagaat atatgaaggc 120

agtgctgaac gtgaacgatc gttcaattgt catcactggc atctttttg atcattgcac 180

catcatcaaa tgcattggga taaccatgac 210

<210> 196

<211> 185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 196

cattttccct ccctttccct taggagcctg ttcctctcac gccctcacct ggctgagccg 60

catagtcgct gacttgaaca gatatatgtc ctgacccagc tatatcgttc acggtcagcg 120

actgtgccct ctgcccctgg cttcgaggag gaggaggagc tgctttcccc atcatctgga 180

aggtg 185

<210> 197

<211> 187

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 197

ggagtcagga ggcctgggca gcctgaagag tacacgccga cggacagaca gacagtgcag 60

tcacctatcg ttcacggtca gcgactaaca gcactggagg gtgtcgctga cagtgaacga 120

tagatgagtg tactgtgggc ttcggagatc acgccactgc tgccgcccgc tgcccgccac 180

catcttc 187

<210> 198

<211> 189

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 198

cttctgaaga aaatatattt ctttttattc atagctctta tgatagcaat gtcagcagtg 60

ccttatcgtt cacggtcagc gactgttaag attctaaaat tatctgtcgc tgagcgctga 120

acgatgaagt aaggttgacc atactctaca gttgtgtttt aatgtatatt aatgttacta 180

atgtgtttt 189

<210> 199

<211> 186

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 199

gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga 60

ggactacttc aatgtcctga ccttatatgg attactttgc tataactcag gacattgaag 120

tagttttcgg caagtgcctc ctcgctggcc ccagggtacc acccggagca caggtttggt 180

gacctt 186

<210> 200

<211> 210

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 200

aggagggtgg gggtggaggc aagcagagga cttcctgatc gcgtacccat ggctacagtc 60

tttcttcatg tgactcgtgg actaactcag gacattgaag tagtgagaat atatgaagga 120

ctattcagag tcctgagttc gttcaattgt catcactggc atctttttg atcattgcac 180

catcatcaaa tgcattggga taaccatgac 210

<210> 201

<211> 172

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 201

tgtctgcttg ttttgcctac catcgtgaca tctccatggc tgtaccacct tgtcgggtaa 60

ctcaggacat tgaagtagtc tgttgaatct catggctact ccaatgcctg agttgtctga 120

cattttggta tctttcatct gaccatccat atccaatgtt ctcatttaaa ca 172

<210> 202

<211> 181

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 202

cagttctgtt ttgatttttt ttgtttgttt tttgatcagt gctaatcttc gatactcgaa 60

ggaactactg taatgtctga cgtttcttta tttatgataa ctcaggacat tgaagtagtt 120

tttttagtat caaatcccac cctggaggca cttcctgttc ctgatgcagc cttcagggag 180

g 181

<210> 203

<211> 182

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 203

ccaataattc aagccaagca agtatatagg tgttttaata gtttttgttt gcagtcctct 60

ggactacttc aatgttgagt ttacaagaag aatgtagtta actcaggaca ttgaagtagt 120

ctggtggcct gctatttcct tcaaatgaat gatttttact aattttgtgt acttttattg 180

tg 182

<210> 204

<211> 180

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 204

cggaccacgg tgtccccttc tctccagctg ggggtctcgg gtcctggcgc tgagaggccg 60

cagatccacg ttactcaccc taggtgcacc cgtgctaggc agtgagcaaa gtggatcgcg 120

gccctagcga cctgcggcgg cgccgggaaa gccctgcctc tgcagcgggt cccaggggtc 180

<210> 205

<211> 210

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 205

aggagggtgg gggtggaggc aagcagagga cttcctgatc gcgtacccat ggctacagtc 60

tttcttcatg tgactcgtgg acagatccac gttactcacc ctaggagaat atatgaaggc 120

taggtgagaa acgtggatcg gttcaattgt catcactggc atctttttg atcattgcac 180

catcatcaaa tgcattggga taaccatgac 210

<210> 206

<211> 186

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 206

gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga 60

ggctagggtg agtaacgtgg cctcttatgg attactttgc taagatccac gttactcacc 120

ctagtttcgg caagtgcctc ctcgctggcc ccagggtacc acccggagca caggtttggt 180

gacctt 186

<210> 207

<211> 172

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 207

tgtctgcttg ttttgcctac catcgtgaca tctccatggc tgtaccacct tgtcgggaga 60

tccacgttac tcaccctagc tgttgaatct catggtaggg cgagtacgtg gatcgtctga 120

cattttggta tctttcatct gaccatccat atccaatgtt ctcatttaaa ca 172

<210> 208

<211> 185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 208

cattttccct ccctttccct taggagcctg ttcctctcac gccctcacct ggctgagccg 60

cactagggtg agtacgtggc atcttatgtc ctgacccagc taagatccac gttactcacc 120

ctagtgccct ctgcccctgg cttcgaggag gaggaggagc tgctttcccc atcatctgga 180

aggtg 185

<210> 209

<211> 210

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 209

aggagggtgg gggtggaggc aagcagagga cttcctgatc gcgtacccat ggctacagtc 60

tttcttcatg tgactcgtgg accattatgc ctgggatttg gatcgagaat atatgaaggg 120

atcagatcgc aggcataatt gttcaattgt catcactggc atctttttg atcattgcac 180

catcatcaaa tgcattggga taaccatgac 210

<210> 210

<211> 207

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 210

agggactggg cccacgggga ggcagcgtcc ccgaggcagc agcggcagcg gcggctcctc 60

tccccatggc cctgcattat gcctgggatt tggatcctgg gctcagacct ccaaatccac 120

acatagtgca gggacctggg gaccccggca ccggcaggcc ccaaggggtg aggtgagcgg 180

gcattgggac ctcccctccc tgtactc 207

<210> 211

<211> 171

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 211

caggttaacc caacagaagg ctaaagaagg tatattgctg ttgacagtga gcgaccatta 60

tgcctgggat ttggatcctg tgaagccaca gatggggatc cagatcaggc atagtggctg 120

cctactgcct cggacttcaa ggggctactt taggagcaat tatcttgttt a 171

<210> 212

<211> 186

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 212

gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga 60

gggatccgga tcctaggtat ccatgtatgg attactttgc tacattatgc ctgggatttg 120

gatctttcgg caagtgcctc ctcgctggcc ccagggtacc acccggagca caggtttggt 180

gacctt 186

<210> 213

<211> 189

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 213

cttctgaaga aaatatattt ctttttattc atagctctta tgatagcaat gtcagcagtg 60

cctcattatg cctgggattt ggatcttaag attctaaaat tatcttccga atcacatggc 120

ataatgaagt aaggttgacc atactctaca gttgtgtttt aatgtatatt aatgttacta 180

atgtgtttt 189

<210> 214

<211> 185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 214

ttagcaggaa aaaagagaac atcaccttgt aaaactgaag attgtgacca gtcagaataa 60

tgtcattatg cctgggattt ggatcgtgat atgtgcatcg gccagaacca aggcataagt 120

agcattatgg tgacagctgc ctcgggaagc caagttgggc tttaaagtgc agggcctgct 180

gatgt 185

<210> 215

<211> 185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 215

ccggggtcct gtctgcatcc agcgcagcat tctggaagac gccacgcctc cgctggcgac 60

ggactccaaa tcccgtgcat aatcgctgtg acacttcaaa ccattatgcc tgggatttgg 120

atcccgtcca cggcaccgca tcgaaaacgc cgctgagacc tcagccttga cctccctcag 180

cgtgg 185

<210> 216

<211> 212

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 216

caatggtgga atgtggaggt gaagttaaca ccttcgtggc tacagagttt ccttagcaga 60

gctgcattat gcctgggatt tggatctgtc taaactatga ttcgaatcca aggcatatgg 120

tagctactgc taggcaatcc ttccctcgat aaatgtcttg gcatcgtttg ctttgagcaa 180

gaaggttcat ctgatatcag tcttctcaat ct 212

<210> 217

<211> 210

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 217

acaggctgat tgtatctgtc tatgagcaaa ggaaacctga aggaaccaag ggcctggctg 60

gacagagttg tcatgtgatg atgaaaggac agtgaattag cagaacatcc gctcacctgt 120

taattcacat ccctttcatc agcacatgac aacccagcct gaatgacaac cagccattga 180

aagaaagcag ccctcacacc atagcatcta 210

<210> 218

<211> 181

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 218

gggtttattg taagagagca ttatgaagaa aaaaatagat cataaagctt cttcaggacg 60

atggaagggt tgtgaacgtt agatttaaat agtgattgtc taattcacat ccctttcatc 120

agtcttgggg gagaccagct gcgctgcact accaacagca aaagaagtga atgggacagc 180

t 181

<210> 219

<211> 210

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 219

aggagggtgg gggtggaggc aagcagagga cttcctgatc gcgtacccat ggctacagtc 60

tttcttcatg tgactcgtgg actaattcac atccctttca tcaggagaat atatgaaggc 120

tgaggaagag gtgtgaattc gttcaattgt catcactggc atctttttg atcattgcac 180

catcatcaaa tgcattggga taaccatgac 210

<210> 220

<211> 188

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 220

tttaccaatg aaaagcattt aactgttttg gattccaaac tagcagcact acaatgcttt 60

gctagtgatg aataggctgc gaattatcgc ctcttcaatg gataattcac atccctttca 120

tcagtagcta tgcattgatt actacgggac aaccaacgtt ttcatttgtg aatatcaatt 180

acttgcca 188

<210> 221

<211> 171

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 221

caggttaacc caacagaagg ctaaagaagg tatattgctg ttgacagtga gcgactagtc 60

gttgggtaaa gtcgccactg tgaagccaca gatgggtggt gacttctcaa cgattagctg 120

cctactgcct cggacttcaa ggggctactt taggagcaat tatcttgttt a 171

<210> 222

<211> 186

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 222

gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga 60

ggtggcgatt ttacccaatg ctctatatgg attactttgc tatagtcgtt gggtaaagtc 120

gccatttcgg caagtgcctc ctcgctggcc ccagggtacc acccggagca caggtttggt 180

gacctt 186

<210> 223

<211> 210

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 223

aggagggtgg gggtggaggc aagcagagga cttcctgatc gcgtacccat ggctacagtc 60

tttcttcatg tgactcgtgg actagtcgtt gggtaaagtc gccagagaat atatgaaggt 120

ggcactttcc tcaacgactc gttcaattgt catcactggc atctttttg atcattgcac 180

catcatcaaa tgcattggga taaccatgac 210

<210> 224

<211> 207

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 224

agggactggg cccacgggga ggcagcgtcc ccgaggcagc agcggcagcg gcggctcctc 60

tccccatggc cctgtagtcg ttgggtaaag tcgccactgg gctcagaccg cgacttacca 120

cacgactaca gggacctggg gaccccggca ccggcaggcc ccaaggggtg aggtgagcgg 180

gcattgggac ctcccctccc tgtactc 207

<210> 225

<211> 185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 225

ttagcaggaa aaaagagaac atcaccttgt aaaactgaag attgtgacca gtcagaataa 60

tgtgttgctt tccgctaagt ggtgagtgat atgtgcatct cccactcaga ggaaagcact 120

agcattatgg tgacagctgc ctcgggaagc caagttgggc tttaaagtgc agggcctgct 180

gatgt 185

<210> 226

<211> 212

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 226

caatggtgga atgtggaggt gaagttaaca ccttcgtggc tacagagttt ccttagcaga 60

gctggttgct ttccgctaag tggtgatgtc taaactattc accacttaga ggaaagcctc 120

tagctactgc taggcaatcc ttccctcgat aaatgtcttg gcatcgtttg ctttgagcaa 180

gaaggttcat ctgatatcag tcttctcaat ct 212

<210> 227

<211> 185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 227

ccggggtcct gtctgcatcc agcgcagcat tctggaagac gccacgcctc cgctggcgac 60

gggaaccact tagcgcgaag caaggctgtg acacttcaaa cgttgctttc cgctaagtgg 120

tgaccgtcca cggcaccgca tcgaaaacgc cgctgagacc tcagccttga cctccctcag 180

cgtgg 185

<210> 228

<211> 171

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 228

caggttaacc caacagaagg ctaaagaagg tatattgctg ttgacagtga gcgactttgc 60

agtggccttc gtggcccctg tgaagccaca gatgggggt cacgagccac tgcgaagctg 120

cctactgcct cggacttcaa ggggctactt taggagcaat tatcttgttt a 171

<210> 229

<211> 186

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 229

gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga 60

gggggctatg aaggccattg agaaatatgg attactttgc tatttgcagt ggccttcgta 120

gcccttcgg caagtgcctc ctcgctggcc ccagggtacc acccggagca caggtttggt 180

gacctt 186

<210> 230

<211> 185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 230

ttagcaggaa aaaagagaac atcaccttgt aaaactgaag attgtgacca gtcagaataa 60

tgttttgcag tggccttcgt ggcccgtgat atgtgcatcg gtcacgtaga ctactgcact 120

cgcattatgg tgacagctgc ctcgggaagc caagttgggc tttaaagtgc agggcctgct 180

gatgt 185

<210> 231

<211> 212

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 231

caatggtgga atgtggaggt gaagttaaca ccttcgtggc tacagagttt ccttagcaga 60

gctgtttgca gtggccttcg tggccctgtc taaactatgg gtcacgaaga ccactgccca 120

tagctactgc taggcaatcc ttccctcgat aaatgtcttg gcatcgtttg ctttgagcaa 180

gaaggttcat ctgatatcag tcttctcaat ct 212

<210> 232

<211> 207

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 232

agggactggg cccacgggga ggcagcgtcc ccgaggcagc agcggcagcg gcggctcctc 60

tccccatggc cctgagcctc ccgtcctaag accccactgg gctcagacag ggtcttggaa 120

aggaggctca gggacctggg gaccccggca ccggcaggcc ccaaggggtg aggtgagcgg 180

gcattgggac ctcccctccc tgtactc 207

<210> 233

<211> 181

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 233

gggtttattg taagagagca ttatgaagaa aaaaatagat cataaagctt cttcagggtg 60

ggtcttaggt cgggagctgc tgatttaaat agtgattgtc agcctcccgt cctaagaccc 120

caccttgggg gagaccagct gcgctgcact accaacagca aaagaagtga atgggacagc 180

t 181

<210> 234

<211> 209

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 234

tctcccatcc ccttcagata cttacagata ctgtaaagtg agtagaattc tgagttttga 60

ggttgcttca gtgagcctcc cgtcctaaga ccccacttgg aattaaaatc aagtgggtct 120

tgacgggtgg caccctatgg ctaaccatca tctactccat ggtgctcaga attcgctgaa 180

gacaggaaac caaaggtgga cacaccagg 209

<210> 235

<211> 186

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 235

gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga 60

ggccagggtg agtaacgtgg cctcttatgg attactttgc taagatccac gttactcacc 120

ctggtttcgg caagtgcctc ctcgctggcc ccagggtacc acccggagca caggtttggt 180

gacctt 186

<210> 236

<211> 171

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 236

caggttaacc caacagaagg ctaaagaagg tatattgctg ttgacagtga gcgacagatc 60

cacgttactc acccaagctg tgaagccaca gatgggcttg ggtgagacgt ggatctgctg 120

cctactgcct cggacttcaa ggggctactt taggagcaat tatcttgttt a 171

<210> 237

<211> 188

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 237

tttaccaatg aaaagcattt aactgttttg gattccaaac tagcagcact acaatgcttt 60

gctagagggg tgtataccgc ggatcttcgc ctcttcaatg gaagatccac gttactcacc 120

cctgtagcta tgcattgatt actacgggac aaccaacgtt ttcatttgtg aatatcaatt 180

acttgcca 188

<210> 238

<211> 212

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 238

caatggtgga atgtggaggt gaagttaaca ccttcgtggc tacagagttt ccttagcaga 60

gctgagatcc acgttactca cccttgtgtc taaactatca agggtgagtc acgtggagat 120

tagctactgc taggcaatcc ttccctcgat aaatgtcttg gcatcgtttg ctttgagcaa 180

gaaggttcat ctgatatcag tcttctcaat ct 212

<210> 239

<211> 181

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 239

gggtttattg taagagagca ttatgaagaa aaaaatagat cataaagctt cttcaggaaa 60

gatccacgtt actcaccctt agatttaaat agtgattgtc taggtgagtt acgtggatct 120

gttcttgggg gagaccagct gcgctgcact accaacagca aaagaagtga atgggacagc 180

t 181

<210> 240

<211> 210

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 240

acaggctgat tgtatctgtc tatgagcaaa ggaaacctga aggaaccaag ggcctggctg 60

gacagagttg tcatgtgtca gatccacgtt actcaccctg cagaacatcc gctcacctgt 120

agggtgagac tcgtggatct gtcacatgac aacccagcct gaatgacaac cagccattga 180

aagaaagcag ccctcacacc atagcatcta 210

<210> 241

<211> 171

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 241

caggttaacc caacagaagg ctaaagaagg tatattgctg ttgacagtga gcgacttcag 60

gaatgggttc caaggagctg tgaagccaca gatgggctcc ttggaccatt cctgaagctg 120

cctactgcct cggacttcaa ggggctactt taggagcaat tatcttgttt a 171

<210> 242

<211> 191

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 242

gtcttggagg ctggggcacc tcggggaagg acgccggcat cagcaccatt ctggggtacg 60

gggatggatt caggaatggg ttccaaggaa ttgtttctaa tgtcctgaag ccattcatgg 120

agccgtccgt atccgctgca gcctgtgggg cctgcgggcc ggggagccga tcgcgcttca 180

gctcagcgcc t 191

<210> 243

<211> 185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 243

ttagcaggaa aaaagagaac atcaccttgt aaaactgaag attgtgacca gtcagaataa 60

tgtttcagga atgggttcca aggaagtgat atgtgcatct tcttggtaca cgttcctgct 120

cacattatgg tgacagctgc ctcgggaagc caagttgggc tttaaagtgc agggcctgct 180

gatgt 185

<210> 244

<211> 212

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 244

caatggtgga atgtggaggt gaagttaaca ccttcgtggc tacagagttt ccttagcaga 60

gctgttcagg aatgggttcc aaggagtgtc taaactatct ccttggaaca cattcctaca 120

tagctactgc taggcaatcc ttccctcgat aaatgtcttg gcatcgtttg ctttgagcaa 180

gaaggttcat ctgatatcag tcttctcaat ct 212

<210> 245

<211> 207

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 245

agggactggg cccacgggga ggcagcgtcc ccgaggcagc agcggcagcg gcggctcctc 60

tccccatggc cctgtataat ataatagaac cacaggctgg gctcagacgt gtggtttatc 120

ctgttgtaca gggacctggg gaccccggca ccggcaggcc ccaaggggtg aggtgagcgg 180

gcattgggac ctcccctccc tgtactc 207

<210> 246

<211> 168

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 246

tgtggtgctg ggggcttcag cggccggctc tgatctccat cctccctggg gcatataata 60

taatagaacc acagggccct tcatgctgcc cagcttgtgg ttctattatg ttataactcg 120

gggtgggagt cagcaggagg tgaggggggca tggtggcccc agtgcagc 168

<210> 247

<211> 186

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 247

gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga 60

ggcgtgctga actggtatcg aaatgtatgg attactttgc tacatgcggt accagtttag 120

cacgtttcgg caagtgcctc ctcgctggcc ccagggtacc acccggagca caggtttggt 180

gacctt 186

<210> 248

<211> 212

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 248

caatggtgga atgtggaggt gaagttaaca ccttcgtggc tacagagttt ccttagcaga 60

gctgcatgcg gtaccagttt agcacgtgtc taaactatcg tgctagactt gtactgtcag 120

tagctactgc taggcaatcc ttccctcgat aaatgtcttg gcatcgtttg ctttgagcaa 180

gaaggttcat ctgatatcag tcttctcaat ct 212

<210> 249

<211> 171

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 249

caggttaacc caacagaagg ctaaagaagg tatattgctg ttgacagtga gcgaccatgc 60

ggtaccagtt tagcacgctg tgaagccaca gatgggcgtg ctagaggtgt cgcatggctg 120

cctactgcct cggacttcaa ggggctactt taggagcaat tatcttgttt a 171

<210> 250

<211> 186

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 250

gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga 60

ggcagcgagg gagaagatta ccatttatgg attactttgc taaatatagt cttctccctc 120

gctgtttcgg caagtgcctc ctcgctggcc ccagggtacc acccggagca caggtttggt 180

gacctt 186

<210> 251

<211> 176

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 251

tgaagccaca ggagccaaga gcaggaggac caaggccctg gcgaaggccg tggcctcgaa 60

tatagtcttc tccctcgctt gtgcaggtcc caatggagcg agggatagga ctatactcgg 120

ggacgcgggc ctggacgccg gcatccgggc tcaggacccc cctctctgcc agaggc 176

<210> 252

<211> 171

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 252

caggttaacc caacagaagg ctaaagaagg tatattgctg ttgacagtga gcgacaatat 60

agtcttctcc ctcgctgctg tgaagccaca gatgggcagt gagggaagac tatgttgctg 120

cctactgcct cggacttcaa ggggctactt taggagcaat tatcttgttt a 171

<210> 253

<211> 186

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 253

gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga 60

ggccggttga acattggttg cctcatatgg attactttgc tatgaacgac cagtgtttaa 120

ccggtttcgg caagtgcctc ctcgctggcc ccagggtacc acccggagca caggtttggt 180

gacctt 186

<210> 254

<211> 185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 254

ccggggtcct gtctgcatcc agcgcagcat tctggaagac gccacgcctc cgctggcgac 60

gggacggatg aacttagagg agacgctgtg acacttcaaa cttctccttg gagttcatcc 120

gcgccgtcca cggcaccgca tcgaaaacgc cgctgagacc tcagccttga cctccctcag 180

cgtgg 185

<210> 255

<211> 171

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 255

caggttaacc caacagaagg ctaaagaagg tatattgctg ttgacagtga gcgacttctc 60

cttggagttc atccgcgctg tgaagccaca gatgggcgcg gatgatccaa ggaggagctg 120

cctactgcct cggacttcaa ggggctactt taggagcaat tatcttgttt a 171

<210> 256

<211> 207

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 256

agggactggg cccacgggga ggcagcgtcc ccgaggcagc agcggcagcg gcggctcctc 60

tccccatggc cctgatacac atcagaatcc ttactgctgg gctcagaccg taaggatctc 120

ctgtgtatca gggacctggg gaccccggca ccggcaggcc ccaaggggtg aggcgagcgg 180

gcattgggac ctcccctccc tgtactc 207

<210> 257

<211> 210

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 257

aggagggtgg gggtggaggc aagcagagga cttcctgatc gcgtacccat ggctacagtc 60

tttcttcatg tgactcgtgg acatacacat cagaatcctt acttgagaat atatgaagga 120

ggtaggatac tgatgtgtac gttcaattgt catcactggc atctttttg atcattgcac 180

catcatcaaa tgcattggga taaccatgac 210

<210> 258

<211> 186

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 258

gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga 60

ggcggtaagg attctgatgt aatattatgg attactttgc taatacacat cagaatcctt 120

actgtttcgg caagtgcctc ctcgctggcc ccagggtacc acccggagca caggtttggt 180

gacctt 186

<210> 259

<211> 176

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 259

tgaagccaca ggagccaaga gcaggaggac caaggccctg gcgaaggccg tggcctcgat 60

acacatcaga atccttactt gtgcaggtcc caatggagta aggatcctga tgtgtctcgg 120

ggacgcgggc ctggacgccg gcatccgggc tcaggacccc cctctctgcc agaggc 176

<210> 260

<211> 207

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 260

agggactggg cccacgggga ggcagcgtcc ccgaggcagc agcggcagcg gcggctcctc 60

tccccatggc cctgttgttg aaggcgtttg cacatgctgg gctcagacct gtgcaatgcg 120

atcaatagca gggacctggg gaccccggca ccggcaggcc ccaaggggtg aggcgagcgg 180

gcattgggac ctcccctccc tgtactc 207

<210> 261

<211> 189

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 261

cttctgaaga aaatatattt ctttttattc atagctctta tgatagcaat gtcagcagtg 60

cctttgttga aggcgtttgc acatgttaag attctaaaat tatcttgtgc ggaagcactt 120

caataaaagt aaggttgacc atactctaca gttgtgtttt aatgtatatt aatgttacta 180

atgtgtttt 189

<210> 262

<211> 186

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 262

gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga 60

ggcgtgtgtg aacgccttca cataatatgg attactttgc tattgttgaa ggcgtttgca 120

catgtttcgg caagtgcctc ctcgctggcc ccagggtacc acccggagca caggtttggt 180

gacctt 186

<210> 263

<211> 176

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 263

tgaagccaca ggagccaaga gcaggaggac caaggccctg gcgaaggccg tggcctcgtt 60

gttgaaggcg tttgcacatt gtgcaggtcc caatgggtgt gcaaaggtct tcaatcacgg 120

ggacgcgggc ctggacgccg gcatccgggc tcaggacccc cctctctgcc agaggc 176

<210> 264

<400> 264

000

<210> 265

<400>

265

000

<210> 266

<400> 266

000

<210> 267

<211> 396

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 267

aggagggtgg gggtggaggc aagcagagga cttcctgatc gcgtacccat ggctacagtc 60

tttcttcatg tgactcgtgg acttcaggaa tgggttccaa ggatgagaat atatgaagga 120

tcctggaagc tattcctgac gttcaattgt catcactggc atctttttg atcattgcac 180

catcatcaaa tgcattggga taaccatgac gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc 240

gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga ggcctgtggt tctgttatat ccatatatgg 300

attactttgc tatataatat aatagaacca caggtttcgg caagtgcctc ctcgctggcc 360

ccagggtacc acccggagca caggtttggt gacctt 396

<210> 268

<211> 417

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 268

aggagggtgg gggtggaggc aagcagagga cttcctgatc gcgtacccat ggctacagtc 60

tttcttcatg tgactcgtgg acttcaggaa tgggttccaa ggatgagaat atatgaagga 120

tcctggaagc tattcctgac gttcaattgt catcactggc atctttttg atcattgcac 180

catcatcaaa tgcattggga taaccatgac agggactggg cccacgggga ggcagcgtcc 240

ccgaggcagc agcggcagcg gcggctcctc tccccatggc cctgagatcc acgttactca 300

cccgtgctgg gctcagaccc gggtgataat atggatctca gggacctggg gaccccggca 360

ccggcaggcc ccaaggggtg aggtgagcgg gcattgggac ctcccctccc tgtactc 417

<210> 269

<211> 393

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 269

gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga 60

ggcctgtggt tctgttatat ccatatatgg attactttgc tatataatat aatagaacca 120

caggtttcgg caagtgcctc ctcgctggcc ccagggtacc acccggagca caggtttggt 180

gaccttaggg actgggccca cggggaggca gcgtccccga ggcagcagcg gcagcggcgg 240

ctcctctccc catggccctg agatccacgt tactcacccg tgctgggctc agacccgggt 300

gataatatgg atctcaggga cctggggacc ccggcaccgg caggccccaa ggggtgaggt 360

gagcgggcat tgggacctcc cctccctgta ctc 393

<210> 270

<211> 394

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 270

ttagcaggaa aaaagagaac atcaccttgt aaaactgaag attgtgacca gtcagaataa 60

tgtagatcca cgttactcac cctagtgata tgtgcatcta gggtgtgtca tgtggatgaa 120

gcattatggt gacagctgcc tcgggaagcc aagttgggct ttaaagtgca gggcctgctg 180

atgtaggagg gtgggggtgg aggcaagcag aggacttcct gatcgcgtac ccatggctac 240

agtctttctt catgtgactc gtggacttca ggaatgggtt ccaaggatga gaatatatga 300

aggatcctgg aagctattcc tgacgttcaa ttgtcatcac tggcatcttt tttgatcatt 360

gcaccatcat caaatgcatt gggataacca tgac 394

<210> 271

<211> 370

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 271

ttagcaggaa aaaagagaac atcaccttgt aaaactgaag attgtgacca gtcagaataa 60

tgtagatcca cgttactcac cctagtgata tgtgcatcta gggtgtgtca tgtggatgaa 120

gcattatggt gacagctgcc tcgggaagcc aagttgggct ttaaagtgca gggcctgctg 180

atgtgatgct acaagtggcc cacttctgag atgcgggctg cttctggatg acactgcttc 240

ccgaggcctg tggttctgtt atatccatat atggattact ttgctatata atataataga 300

accacaggtt tcggcaagtg cctcctcgct ggccccaggg taccacccgg agcacaggtt 360

tggtgacctt 370

<210> 272

<211> 396

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 272

aggagggtgg gggtggaggc aagcagagga cttcctgatc gcgtacccat ggctacagtc 60

tttcttcatg tgactcgtgg acagatccac gttactcacc ccctgagaat atatgaagga 120

ggggtgagaa gcgtggatcc gttcaattgt catcactggc atctttttg atcattgcac 180

catcatcaaa tgcattggga taaccatgac gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc 240

gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga ggcctgtggt tctgttatat ccatatatgg 300

attactttgc tatataatat aatagaacca caggtttcgg caagtgcctc ctcgctggcc 360

ccagggtacc acccggagca caggtttggt gacctt 396

<210> 273

<211> 417

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 273

agggactggg cccacgggga ggcagcgtcc ccgaggcagc agcggcagcg gcggctcctc 60

tccccatggc cctgagatcc acgttactca cccgtgctgg gctcagaccc gggtgataat 120

atggatctca gggacctggg gaccccggca ccggcaggcc ccaaggggtg aggtgagcgg 180

gcattgggac ctcccctccc tgtactcagg agggtggggg tggaggcaag cagaggactt 240

cctgatcgcg tacccatggc tacagtcttt cttcatgtga ctcgtggact tcaggaatgg 300

gttccaagga tgagaatata tgaaggatcc tggaagctat tcctgacgtt caattgtcat 360

cactggcatc ttttttgatc attgcaccat catcaaatgc attgggataa ccatgac 417

<210> 274

<211> 393

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 274

agggactggg cccacgggga ggcagcgtcc ccgaggcagc agcggcagcg gcggctcctc 60

tccccatggc cctgagatcc acgttactca cccgtgctgg gctcagaccc gggtgataat 120

atggatctca gggacctggg gaccccggca ccggcaggcc ccaaggggtg aggtgagcgg 180

gcattgggac ctcccctccc tgtactcgat gctacaagtg gcccacttct gagatgcggg 240

ctgcttctgg atgacactgc ttcccgaggc ctgtggttct gttatatcca tatatggatt 300

actttgctat ataatataat agaaccacag gtttcggcaa gtgcctcctc gctggcccca 360

gggtaccacc cggagcacag gtttggtgac ctt 393

<210> 275

<211> 580

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 275

ttagcaggaa aaaagagaac atcaccttgt aaaactgaag attgtgacca gtcagaataa 60

tgtagatcca cgttactcac cctagtgata tgtgcatcta gggtgtgtca tgtggatgaa 120

gcattatggt gacagctgcc tcgggaagcc aagttgggct ttaaagtgca gggcctgctg 180

atgtaggagg gtgggggtgg aggcaagcag aggacttcct gatcgcgtac ccatggctac 240

agtctttctt catgtgactc gtggacttca ggaatgggtt ccaaggatga gaatatatga 300

aggatcctgg aagctattcc tgacgttcaa ttgtcatcac tggcatcttt tttgatcatt 360

gcaccatcat caaatgcatt gggataacca tgacgatgct acaagtggcc cacttctgag 420

atgcgggctg cttctggatg acactgcttc ccgaggcctg tggttctgtt atatccatat 480

atggattact ttgctatata atataataga accacaggtt tcggcaagtg cctcctcgct 540

ggccccaggg taccacccgg agcacaggtt tggtgacctt 580

<210> 276

<211> 748

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 276

ttaggatgag ttgagatccc agtgatcttc tcgctaagag tttcctgcct gggcaaggag 60

gaaattagca ggaaaaaaga gaacatcacc ttgtaaaact gaagattgtg accagtcaga 120

ataatgtaga tccacgttac tcaccctagt gatatgtgca tctagggtgt gtcatgtgga 180

tgaagcatta tggtgacagc tgcctcggga agccaagttg ggctttaaag tgcagggcct 240

gctgatgtag gagggtgggg gtggaggcaa gcagaggact tcctgatcgc gtacccatgg 300

ctacagtctt tcttcatgtg actcgtggac ttcaggaatg ggttccaagg atgagaatat 360

atgaaggatc ctggaagcta ttcctgacgt tcaattgtca tcactggcat ctttttgat 420

cattgcacca tcatcaaatg cattgggata accatgacga tgctacaagt ggcccacttc 480

tgagatgcgg gctgcttctg gatgacactg cttcccgagg cctgtggttc tgttatatcc 540

atatatggat tactttgcta tataatataa tagaaccaca ggtttcggca agtgcctcct 600

cgctggcccc agggtaccac ccggagcaca ggtttggtga ccttcttcct catcagggct 660

ttgtgccagc aaatgactcc ctcaccaagg aagcaagagc ctctgaatcc catctgggct 720

cttcctgaac acccctatct ccccctct 748

<210> 277

<211> 761

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 277

ttagggatta tgctgaattt gtatggttta tagttgttag agtttgaggt gttaattcta 60

attatctatt tcaaatttta gcaggaaaaa agagaacatc accttgtaaa actgaagatt 120

gtgaccagtc agaataatgt agatccacgt tactcaccct agtgatatgt gcatctaggg 180

tgtgtcatgt ggatgaagca ttatggtgac agctgcctcg ggaagccaag ttgggcttta 240

aagtgcaggg cctgctgatg taggagggtg ggggtggagg caagcagagg acttcctgat 300

cgcgtaccca tggctacagt ctttcttcat gtgactcgtg gacttcagga atgggttcca 360

aggatgagaa tatatgaagg atcctggaag ctattcctga cgttcaattg tcatcactgg 420

catctttttt gatcattgca ccatcatcaa atgcattggg ataaccatga cgatgctaca 480

agtggcccac ttctgagatg cgggctgctt ctggatgaca ctgcttcccg aggcctgtgg 540

ttctgttata tccatatatg gattactttg ctatataata taatagaacc acaggtttcg 600

gcaagtgcct cctcgctggc cccagggtac cacccggagc acaggtttgg tgaccttctt 660

cctcatcagg gctttgtgcc agcaaatgac tccctcacca aggaagcaag agcctctgaa 720

tcccatctgg gctcttcctg aacaccccta tctccccctc t 761

<210> 278

<211> 580

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 278

aggagggtgg gggtggaggc aagcagagga cttcctgatc gcgtacccat ggctacagtc 60

tttcttcatg tgactcgtgg acttcaggaa tgggttccaa ggatgagaat atatgaagga 120

tcctggaagc tattcctgac gttcaattgt catcactggc atctttttg atcattgcac 180

catcatcaaa tgcattggga taaccatgac gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc 240

gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga ggcctgtggt tctgttatat ccatatatgg 300

attactttgc tatataatat aatagaacca caggtttcgg caagtgcctc ctcgctggcc 360

ccagggtacc acccggagca caggtttggt gacctttag caggaaaaaa gagaacatca 420

ccttgtaaaa ctgaagattg tgaccagtca gaataatgta gatccacgtt actcacccta 480

gtgatatgtg catctagggt gtgtcatgtg gatgaagcat tatggtgaca gctgcctcgg 540

gaagccaagt tgggctttaa agtgcagggc ctgctgatgt 580

<210> 279

<211> 748

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 279

ttaggatgag ttgagatccc agtgatcttc tcgctaagag tttcctgcct gggcaaggag 60

gaaaaggagg gtgggggtgg aggcaagcag aggacttcct gatcgcgtac ccatggctac 120

agtctttctt catgtgactc gtggacttca ggaatgggtt ccaaggatga gaatatatga 180

aggatcctgg aagctattcc tgacgttcaa ttgtcatcac tggcatcttt tttgatcatt 240

gcaccatcat caaatgcatt gggataacca tgacgatgct acaagtggcc cacttctgag 300

atgcgggctg cttctggatg acactgcttc ccgaggcctg tggttctgtt atatccatat 360

atggattact ttgctatata atataataga accacaggtt tcggcaagtg cctcctcgct 420

ggccccaggg taccacccgg agcacaggtt tggtgacctt ttagcaggaa aaaagagaac 480

atcaccttgt aaaactgaag attgtgacca gtcagaataa tgtagatcca cgttactcac 540

cctagtgata tgtgcatcta gggtgtgtca tgtggatgaa gcattatggt gacagctgcc 600

tcgggaagcc aagttgggct ttaaagtgca gggcctgctg atgtcttcct catcagggct 660

ttgtgccagc aaatgactcc ctcaccaagg aagcaagagc ctctgaatcc catctgggct 720

cttcctgaac acccctatct ccccctct 748

<210> 280

<211> 756

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 280

tggagaggag ggtgggggtg gaggcaagca gaggacctcc tgatcatgta cccataggac 60

agggtgatgg aaaggagggt gggggtggag gcaagcagag gacttcctga tcgcgtaccc 120

atggctacag tctttcttca tgtgactcgt ggacttcagg aatgggttcc aaggatgaga 180

atatatgaag gatcctggaa gctattcctg acgttcaatt gtcatcactg gcatcttttt 240

tgatcattgc accatcatca aatgcattgg gataaccatg acgatgctac aagtggccca 300

cttctgagat gcgggctgct tctggatgac actgcttccc gaggcctgtg gttctgttat 360

atccatatat ggattacttt gctatataat ataatagaac cacaggtttc ggcaagtgcc 420

tcctcgctgg ccccagggta ccacccggag cacaggtttg gtgacctttt agcaggaaaa 480

aagagaacat caccttgtaa aactgaagat tgtgaccagt cagaataatg tagatccacg 540

ttactcaccc tagtgatatg tgcatctagg gtgtgtcatg tggatgaagc attatggtga 600

cagctgcctc gggaagccaa gttgggcttt aaagtgcagg gcctgctgat gtcttcctca 660

tcagggcttt gtgccagcaa atgactccct caccaaggaa gcaagagcct ctgaatccca 720

tctgggctct tcctgaacac ccctatctcc ccctct 756

<210> 281

<211> 386

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 281

aggagggtgg gggtggaggc aagcagagga cttcctgatc gcgtacccat ggctacagtc 60

tttcttcatg tgactcgtgg acttcaggaa tgggttccaa ggatgagaat atatgaagga 120

tcctggaagc tattcctgac gttcaattgt catcactggc atctttttg atcattgcac 180

catcatcaaa tgcattggga taaccatgac tgaagccaca ggagccaaga gcaggaggac 240

caaggccctg gcgaaggccg tggcctcgaa tatagtcttc tccctcgctt gtgcaggtcc 300

caatggagcg agggatagga ctatactcgg ggacgcgggc ctggacgccg gcatccgggc 360

tcaggacccc cctctctgcc agaggc 386

<210> 282

<211> 396

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 282

aggagggtgg gggtggaggc aagcagagga cttcctgatc gcgtacccat ggctacagtc 60

tttcttcatg tgactcgtgg acttcaggaa tgggttccaa ggatgagaat atatgaagga 120

tcctggaagc tattcctgac gttcaattgt catcactggc atctttttg atcattgcac 180

catcatcaaa tgcattggga taaccatgac gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc 240

gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga ggcctgtggt tctgttatat ccatatatgg 300

attactttgc tatataatat aatagaacca caggtttcgg caagtgcctc ctcgctggcc 360

ccagggtacc acccggagca caggtttggt gacctt 396

<210> 283

<211> 362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 283

gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga 60

ggcctgtggt tctgttatat ccatatatgg attactttgc tatataatat aatagaacca 120

caggtttcgg caagtgcctc ctcgctggcc ccagggtacc acccggagca caggtttggt 180

gacctttgaa gccacaggag ccaagagcag gaggaccaag gccctggcga aggccgtggc 240

ctcgaatata gtcttctccc tcgcttgtgc aggtcccaat ggagcgaggg ataggactat 300

actcggggac gcgggcctgg acgccggcat ccgggctcag gacccccctc tctgccagag 360

gc 362

<210> 284

<211> 396

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 284

gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga 60

ggcctgtggt tctgttatat ccatatatgg attactttgc tatataatat aatagaacca 120

caggtttcgg caagtgcctc ctcgctggcc ccagggtacc acccggagca caggtttggt 180

gaccttagga gggtgggggt ggaggcaagc agaggacttc ctgatcgcgt acccatggct 240

acagtctttc ttcatgtgac tcgtggacaa tatagtcttc tccctcgctt gagaatatat 300

gaaggaagca gggacaggac tatattgttc aattgtcatc actggcatct tttttgatca 360

ttgcaccatc atcaaatgca ttgggataac catgac 396

<210> 285

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 285

ttagcaggaa aaaagagaac atcaccttgt aaaactgaag attgtgacca gtcagaataa 60

tgtagatcca cgttactcac cctagtgata tgtgcatcta gggtgtgtca tgtggatgaa 120

gcattatggt gacagctgcc tcgggaagcc aagttgggct ttaaagtgca gggcctgctg 180

atgttgaagc cacaggagcc aagagcagga ggaccaaggc cctggcgaag gccgtggcct 240

cgaatatagt cttctccctc gcttgtgcag gtcccaatgg agcgagggat aggactatac 300

tcggggacgc gggcctggac gccggcatcc gggctcagga ccccctctc tgccagaggc 360

<210> 286

<211> 394

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 286

ttagcaggaa aaaagagaac atcaccttgt aaaactgaag attgtgacca gtcagaataa 60

tgtagatcca cgttactcac cctagtgata tgtgcatcta gggtgtgtca tgtggatgaa 120
gcattatggt gacagctgcc tcgggaagcc aagttgggct ttaaagtgca gggcctgctg 180
atgtaggagg gtgggggtgg aggcaagcag aggacttcct gatcgcgtac ccatggctac 240
agtctttctt catgtgactc gtggacaata tagtcttctc cctcgcttga gaatatatga 300
aggaagcagg gacaggacta tattgttcaa ttgtcatcac tggcatcttt tttgatcatt 360
gcaccatcat caaatgcatt gggataacca tgac 394

<210> 287
<211> 394
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 287
ttagcaggaa aaaagagaac atcaccttgt aaaactgaag attgtgacca gtcagaataa 60
tgtagatcca cgttactcac cctagtgata tgtgcatcta gggtgtgtca tgtggatgaa 120
gcattatggt gacagctgcc tcgggaagcc aagttgggct ttaaagtgca gggcctgctg 180
atgtaggagg gtgggggtgg aggcaagcag aggacttcct gatcgcgtac ccatggctac 240
agtctttctt catgtgactc gtggacttca ggaatgggtt ccaaggatga gaatatatga 300
aggatcctgg aagctattcc tgacgttcaa ttgtcatcac tggcatcttt tttgatcatt 360

gcaccatcat caaatgcatt gggataacca tgac 394

<210> 288
<211> 370
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 288
ttagcaggaa aaaagagaac atcaccttgt aaaactgaag attgtgacca gtcagaataa 60
tgtagatcca cgttactcac cctagtgata tgtgcatcta gggtgtgtca tgtggatgaa 120
gcattatggt gacagctgcc tcgggaagcc aagttgggct ttaaagtgca gggcctgctg 180

atgtgatgct acaagtggcc cacttctgag atgcgggctg cttctggatg acactgcttc 240

ccgaggcctg tggttctgtt atatccatat atggattact ttgctatata atataataga 300

accacaggtt tcggcaagtg cctcctcgct ggccccaggg taccacccgg agcacaggtt 360

tggtgacctt 370

<210> 289

<211> 386

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 289

aggagggtgg gggtggaggc aagcagagga cttcctgatc gcgtacccat ggctacagtc 60

tttcttcatg tgactcgtgg acagatccac gttactcacc ccctgagaat atatgaagga 120

ggggtgagaa gcgtggatcc gttcaattgt catcactggc atctttttg atcattgcac 180

catcatcaaa tgcattggga taaccatgac tgaagccaca ggagccaaga gcaggaggac 240

caaggccctg gcgaaggccg tggcctcgaa tatagtcttc tccctcgctt gtgcaggtcc 300

caatggagcg agggatagga ctatactcgg ggacgcgggc ctggacgccg gcatccgggc 360

tcaggacccc cctctctgcc agaggc 386

<210> 290

<211> 396

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 290

aggagggtgg gggtggaggc aagcagagga cttcctgatc gcgtacccat ggctacagtc 60

tttcttcatg tgactcgtgg acagatccac gttactcacc ccctgagaat atatgaagga 120

ggggtgagaa gcgtggatcc gttcaattgt catcactggc atctttttg atcattgcac 180

catcatcaaa tgcattggga taaccatgac gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc 240

gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga ggcctgtggt tctgttatat ccatatatgg 300

attactttgc tatataatat aatagaacca caggtttcgg caagtgcctc ctcgctggcc 360

ccagggtacc acccggagca caggtttggt gacctt 396

<210> 291
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 291
aggtaagagt cgatcg 16
<210> 292
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 292
acgcgttact aactggtacc tctttttttt ttttgatatc ctgcaggc 48
<210> 293
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 293
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95
Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 294

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 294

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Lys Ser Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 295

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 295

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Phe Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Asn Leu Thr Ser Glu Asn Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 296

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 296

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

Glu Arg Val Ile Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr

65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

100 105

<210> 297

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 297

Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Val Val His Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Val Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Tyr Glu Val Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 298

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 298

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Ile
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Asp Ser Pro Leu Arg Trp Ile Phe
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Thr Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Tyr Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
100 105 110

Thr Val Ser
115

<210> 299

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 299

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Val Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Ile Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 300

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 300

Asn Ile Met Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Phe Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95
Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg

<210> 301
<211> 333
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 301
gacattcaga tgacccagtc tccgagctct ctgtccgcat cagtaggaga cagggtcacc 60

atcacatgca gagccagcga aagtgtcgac aattatggca ttagctttat gaactggttc 120
caacagaaac ccgggaaggc tcctaagctt ctgatttacg ctgcatccaa ccaaggctcc 180
ggggtaccct ctcgcttctc aggcagtgga tctgggacag acttcactct caccatttca 240
tctctgcagc ctgatgactt cgcaacctat tactgtcagc aaagtaagga ggttccgtgg 300
acgttcggtc aagggaccaa ggtggagatc aaa 333
<210> 302
<211> 348
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 302
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggagctc agtgaaggtt 60
tcctgcaaag cttctggcta caccttcact gactacaaca tgcactgggt gaggcaggct 120
cctggccaag gcctggaatg gattggatat atttatcctt acaatggtgg taccggctac 180
aaccagaagt tcaagagcaa ggccacaatt acagcagacg agagtactaa cacagcctac 240
atggaactct ccagcctgag gtctgaggac actgcagtct attactgcgc aagagggcgc 300
cccgctatgg actactgggg ccaagggact ctggtcactg tctcttca 348
<210> 303

<211> 242

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 303

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
115 120 125

Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val
130 135 140

Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met
145 150 155 160

His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr
165 170 175

Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Ser
180 185 190

Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu

195 200 205

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

210 215 220

Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser

<210> 304

<211> 726

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 304

gacattcaga tgacccagtc tccgagctct ctgtccgcat cagtaggaga cagggtcacc 60

atcacatgca gagccagcga aagtgtcgac aattatggca ttagctttat gaactggttc 120

caacagaaac ccgggaaggc tcctaagctt ctgatttacg ctgcatccaa ccaaggctcc 180

ggggtaccct ctcgcttctc aggcagtgga tctgggacag acttcactct caccatttca 240

tctctgcagc ctgatgactt cgcaacctat tactgtcagc aaagtaagga ggttccgtgg 300

acgttcggtc aagggaccaa ggtggagatc aaaggtggcg gtggctcggg cggtggtggg 360

tcgggtggcg gcggatctca ggttcagctg gtgcagtctg gagctgaggt gaagaagcct 420

gggagctcag tgaaggtttc ctgcaaagct tctggctaca ccttcactga ctacaacatg 480

cactgggtga ggcaggctcc tggccaaggc ctggaatgga ttggatatat ttatccttac 540

aatggtggta ccggctacaa ccagaagttc aagagcaagg ccacaattac agcagacgag 600

agtactaaca cagcctacat ggaactctcc agcctgaggt ctgaggacac tgcagtctat 660

tactgcgcaa gagggcgccc cgctatggac tactggggcc aagggactct ggtcactgtc 720

tcttca 726

<210> 305

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 305

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

<210> 306

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 306

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Asn Phe
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Tyr Arg Ser Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 307
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 307
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Asn Phe

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

85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Tyr Arg Ser Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 308

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 308

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Asn Phe
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Tyr Arg Ser Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Arg
115

<210> 309

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 309

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Asn Phe
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Tyr Tyr Arg Ser Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Leu
115

<210> 310

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 310

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30
Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Asn Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 311

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 311

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Asn Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 312

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 312

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Asn Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 313

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 313

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Asn Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 314

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 314

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Leu Leu Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30
Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Cys Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 315

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 315

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Val Ser His
20 25 30
Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Tyr Ile Ser Ser Asp Gly Ser Asn Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Leu Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser

<210> 316
<211> 339
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide
<400> 316
caggtgcaac tgcaggaatc aggtccaggc ttggtcaagc catcgcagac tcttagtctg 60
acatgcaccg tgagtggcta tagcatcgtg tcgcactatt attggtcttg gatcaggcag 120
catccaggaa agggactgga gtggatcggg tacattagca gcgatgggag caactattac 180
aacccatctc tgaagtccct ggtaactatt agcgtggata caagcaaaaa tcagttttca 240
ttaaagctct cttcagtgac cgcagctgat accgccgtct attattgcgt gcgggggggtg 300
gactactggg gtcagggcac catggttact gtgtcatca 339
<210> 317
<211
> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 317

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Val Ser His
20 25 30
Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Ser Asp Gly Ser Asn Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 318

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 318

caggtacagc tgcaggagag tggccctggt ttagtaaagc catcagatac actttcactt 60

acctgcgccg tgtctggtta ttctatcgtg agccactatt actggggatg gatccgccag 120

ccccctggca aaggtcttga gtggattggc tatataagtt cggatggcag taactattac 180

aatccttctc tgaagagccg tgtcactatg agcgtggaca ctagcaaaaa ccagttcagc 240

ctgaagctgt cctccgtcac cgccgtagac accgctgtct actattgtgt tagggggtg 300

gactactggg gccaaggcac catggtcacg gtgagcagc 339

<210> 319

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 319

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Val Ser His
20 25 30

Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Val Ser Val Ile Ser Ser Asp Gly Ser Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser

<210> 320

<400> 320

000

<210> 321

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 321

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Val Ser His

20 25 30

Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Val Ser Ala Ile Ser Ser Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser

<210> 322

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 322

gaggtgcagc tcgtcgagtc cggaggcggt ctggtgcaac ccggccgttc tttgcggctg 60

agttgcgctg ccagtgggta tagcatcgtg agtcactatt acatgcattg ggttcgtcaa 120

gcccctggca agggactaga gtgggtgtcc gccatctcct cagacggtag taatgagtac 180

gcggacagcg tagagggtag attcaccatt tctcgggaca atgccaaaaa tagtctatac 240

ctccaaatga attcccttag ggccgaagac actgccgtgt actactgtgt tcggggcgtg 300

gactactggg ggcaggggac attggtgact gtgagctca 339

<210> 323

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 323

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Val Ser His
20 25 30

Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Ser Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Leu Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Val Arg Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 324

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 324

caggtccaac tgcaggaatc tggccccgga ctggttaaac catctcagac actctccctg 60

acctgcaccg tgtctggata cagcatcgtt tctcattatt actggtcatg gattaggcag 120

catcccggaa aagggcttga atggattggc tacatctcct ccgacggctc caatgagtac 180

aacccatcac ttaaatctct ggtcacgata agcgtagaca catctaaaaa tcagttctca 240

ttaaagctca gctctgttac agctgccgac accgctgtgt acttctgtgt gcgaggggtt 300

gactactggg ggcagggcac aatggtgaca gtgtcttcc 339

<210> 325

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 325

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Val Ser His
20 25 30
Tyr Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Met Gly Gly Ile Ser Ser Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser

<210> 326

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 326

caggttcaac tggttcagtc cggagccgag gtcaaaaagc ctggatcctc tgtgaaggtg 60

tcatgtaagg cttctggcta cagcatcgtc tcacattatt acatatcttg ggtgcgacag 120

gcccccggcc aggggctcga gtggatggga ggtatttcct ccgacgggag taacaattac 180

gctcagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accgccgacg aaagtacaag caccgcttat 240

atggaattaa gctctttaag atcagaggac acggctgtgt actactgtgt aaggggcgtg 300

gattactggg gtcaggggac gctcgtcacc gtctcgagc 339

<210> 327

<211

> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 327

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Val Ser His

20 25 30

Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Ser Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser

<210> 328

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 328

caggtccagc tccaggaatc cggcccaggg ttggtgaagc cttcggagac cctgtctctg 60

acatgcacag tcagcggcta tagtatcgtc tcccactatt attggtcttg gattcggcaa 120

cctccaggca aggggttaga atggattgga tacatctcaa gcgatgggtc caataactac 180

aacccaagtc tcaaaagtag agtgactatc tctgtggata ccagtaaaaa ccagttttca 240

ctcaagttga gttccgtcac cgccgccgac acagccgttt actactgtgt tcggggagtg 300

gactactggg gccaaggtac cacggttacc gtgagcagc 339

<210> 329

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 329

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Arg Asp Ile Asn Asn Phe

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Tyr Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 330

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 330

gacatacaga tgactcagag cccctcctca ctctcggcat cagtcggcga cagggtcaca 60

attacctgtc aggcttctcg cgacattaat aacttcctga attggtatca gcaaaagccc 120

gggaaggccc ctaagctgtt gatttataga gcaaataatc tcgaaaccgg cgtgcccagt 180

aggtttagcg ggtccgggag cggaacagac ttcacattca ccatttctag tttgcagccc 240

gaagacattg ctacatattt ttgcctgcag tacggggatc tctacacttt cgggggcgga 300

acaaaggttg agataaaa 318

<210> 331

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 331

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Arg Asp Ile Asn Asn Phe
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Tyr Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 332

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 332

gatattcaaa tgacgcagtc accctcatcg ctctctgcgt cagtagggga tcgtgtcacg 60

ataacctgtc aagcatcaag ggacatcaac aacttcctca actggtacca acagaagcct 120

ggcaaggcac ctaaactcct gatctaccgg gctaacaacc tagaaaccgg ggttccgagc 180

cgattcagtg ggtctggaag cgggacagac tttacgttca ctattagttc gctacagccc 240

gaagacattg cgacatatta ctgtcttcag tatggggatt tgtatacctt tgggggaggc 300

accaaggtag agataaag 318

<210> 333

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 333

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Asp Ile Asn Asn Phe
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Tyr Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 334

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 334

gacatccaga tgactcagag cccgtcttct ctatccgcaa gtgtaggcga tcgtgtcacc 60

atcacatgcc gggcttcccg ggatatcaac aacttccttg ggtggtatca gcagaagccc 120

ggaaaagccc ccaaacggct catctacaga gcgaattccc tgcagtcagg tgtccccagt 180

aggttcagcg gatcaggctc ggggaccgaa ttcactctga ccattagctc actgcagcct 240

gaggatttcg ctacttacta ttgcctgcaa tacggcgatc tgtacacttt cgggcagggc 300

accaaggtgg aaataaaa 318

<210> 335

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 335

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Tyr Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 336

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 336

gaaatcgtac tgacccagtc tcccggaacc ctgagtctct cacccggcga gcgcgcaaca 60

ctgtcgtgta gggccagtag ggacataaat aacttcctag cctggtacca acaaaaaccg 120

ggtcaggctc caagactgtt gatctataga gctaactcca gggccaccgg catcccagac 180

cgattctcag gctccggatc tggaaccgac ttcacgctca ccattagccg actagaacct 240

gaggactttg ctgtatacta ttgcctgcag tacggcgacc tgtatacctt tggacagggt 300

accaaggtcg agatcaag 318

<210> 337

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 337

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Pro Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Tyr Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 338

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 338

gagatcgtac ttacgcagag cccagcaact ctgtctctgt cccccggaga acgggccacc 60

ctgtcgtgcc gggccagccg tgatattaat aatttcctgg cctggtatca acaaaaaccg 120

gggcaggctc ctcgactgtt gatctaccgg gccaacaata gagcaactgg tatccctgct 180

cgcttctccg gcagtgggcc aggtacagac ttcaccctga ctatttcgtc actcgaacca 240

gaagactttg ccgtgtatta ttgcttacaa tacggggatc tgtacacttt cggaggagga 300

actaaggtcg aaattaag 318

<210> 339

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 339

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Asp Ile Asn Asn Phe

20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Arg Ala Asn Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Tyr Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 340

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 340

gagatcgtgc tgacccagag ccccgacttc cagagcgtga cccccaagga gaaggtgacc 60

atcacctgca gagccagcag agacatcaac aacttcctgc actggtacca gcagaagccc 120

gaccagagcc ccaagctgct gatcaagaga gccaaccaga gcttcagcgg cgtgcccagc 180

agattcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcaacag cctggaggcc 240

gaggacgccg ccacctacta ctgcctgcag tacggcgacc tgtacacctt cggccagggc 300

accaaggtgg agatcaag 318

<210> 341

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 341

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Asp Ile Asn Asn Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 342

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 342

gacatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgca gagccagcag agacatcaac aacttcctgg cctggttcca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagagcct gatctacaga gccaacagcc tgcagagcgg cgtgcccagc 180

agattcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgcctgcag tacggcgacc tgtacacctt cggcggcggc 300

accaaggtgg agatcaag 318

<210> 343

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 343

Asp Ile Lys Met Ala Gln Ser Pro Ser Ser Val Asn Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Ile Asn Asn Phe

20 25 30

Leu Ser Trp Phe His Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr

65 70 75 80

Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Tyr Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser

115 120 125

Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser

130 135 140

Val Thr Gly Tyr Ser Ile Val Ser His Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg

145 150 155 160

Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Ser Asp

165 170 175

Gly Ser Asn Glu Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn Arg Ile Ser Ile Ser

180 185 190

Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Phe Asp Phe Val Thr

195 200 205

Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val Arg Gly Val Asp Tyr Trp

210 215 220

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

225 230

<210> 344

<211> 702

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 344

gacatcaaga tggctcagtc cccttctagc gtgaatgctt cgctagggga gcgtgtgacc 60

atcacatgta aagcatcacg cgacataaat aatttccttt cctggtttca tcagaaaccg 120

ggcaagtcgc ctaagacgct gatttacaga gcaaatcggt tggtagatgg agtgccaagc 180

agattcagcg ggagcggaag tggacaggat tatagcttca ctatttcatc cctggaatac 240

gaggacgtag gtatctatta ttgcctccag tatggcgatc tttacacatt tggtgggggg 300

actaagctgg agattaaggg cggaggcgga agcggaggcg gaggctccgg cggaggcgga 360

agcgacgtgc aacttctgga gagcgggcca gggctagtca ggccctccca gtcgctttca 420

ctgacttgca gtgtgaccgg ttactctatt gtgagtcact actattggaa ctggattcgg 480

cagttcccag gcaacaaact ggaatggatg gggtacatat cttccgatgg ctcgaatgaa 540

tataacccat cattgaaaaa tcgtatttcc atcagtctgg atacgagtaa aaaccagttt 600

ttcctcaaat tcgatttcgt gactacagca gatactgcca catacttctg tgtacgaggt 660

gtcgattatt ggggacaggg cacaacgctg accgtaagtt ct 702

<210> 345

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 345

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 346

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 346

gaggtgcagc tcgtggaatc cggcggtggc ctggtgcagc cgggcggcag tcttcgactc 60

tcctgtgcgg cgtcaggctt tacgttcagt tcttatgcca tgagctgggt gaggcaagct 120

cccggtaagg gactggagtg ggtctctgct atcagccggg gaggtacgac ctactacgct 180

gactccgtaa aaggaagatt taccataagt cgtgacaatt ccaaaaacac tctatactta 240

cagatgaact cgctcagggc cgaagatacc gcagtctact attgtgggag atacgattac 300

gacggctact atgctatgga ttattggggt cagggtacgc tcgtgacggt gtcctcc 357

<210> 347

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 347

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 348

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 348

gatattcaaa tgacgcaaag tcccagcagc ctctccgcct ccgttggaga cagggtgact 60

attacatgcc aagccagccc cgatattaat agctacttaa attggtatca gcagaaacct 120

gggaaggcac ctaaacttct catctaccgc gctaacaatc tggagaccgg cgtgccgtct 180

agattttccg gctctggatc agggaccgat tttactctga caattagttc cctgcaaccc 240

gaagacatcg ccacttatta ttgcctgcaa tatgatgagt ttccttacac atttggtcag 300

ggaactaaac tagagattaa g 321

<210> 349

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 349

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 350

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 350

gaagtgcaac tggtcgagtc tgggggcggc cttgtgcaac ctggaggcag ccttcgactc 60

agttgcgccg cgtctggttt taccttctcc tcttacgcga tgagctgggt tcgccaggcc 120

cccggcaagg gacttgagtg ggttagttcg atctcccgcg gaggcaccac atattatcct 180

gactcggtta agggacgctt cactatctct agggacaatt caaagaacac actgtatctc 240

caaatgaact ccttgcgggc cgaggacact gctgtgtatt attgcggacg atacgactac 300

gatgggtatt acgccatgga ttactggggg caaggtacac tggtcactgt gagttcg 357

<210> 351

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 351

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 352
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 352
gatattcaga tgacccagtc accttcgagt ctgagcgcat ccgtgggcga cagagtgacc 60
attacctgta aggccagccc ggacattaac agctacctat cgtggtatca gcaaaagcct 120

ggtaaggccc ctaaactcct tatctacagg gctaataggt tggtagacgg ggtgcctagc 180
cggttctctg gttccggcag cggtacggac tttactctga ccataagctc tctgcaacca 240
gaagacatcg caacatacta ctgtttacaa tacgacgaat ttccttatac ctttggccag 300
gggaccaagt tagagatcaa g 321

<210> 353
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 353

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Glu Thr Ala Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 354

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 354

gaggttcagc tggtcgagtc cgggggaggc ttagtgcagc caggaggcag tctgcggctc 60

tcttgcgctg caagtggctt cacattcagt tcatacgcaa tcatctgggt tcgacaggct 120

cctggtaagg gcctcgaatg ggtcgcaagg atatcacgag gtggaaccac tagatacgca 180

gactctgtta agggcaggtt cacaattagc gcggatacct ccaaggagac tgcttattta 240

cagatgaact ctctgagagc cgaggacact gctgtttact actgcggccg atacgattac 300

gacggatatt acgcaatgga ttactggggc cagggcacgc tggtgacagt ttcatcg 357

<210> 355

<211

> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 355

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 356

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 356

gatatccaga tgactcagag tcccagtagc ctgtcggcaa gcgtcggaga tcgggtcaca 60

attacctgca aagctagtcc tgatattaat tcttacttgt cctggtatca gcagaagcct 120

ggtaaggccc ctaagttgct catctatcgg gctaaccggc tggtggacgg tgttccctct 180

agattctcag ggagtggaag cggcactgac ttcaccctga ctatatcgag ccttcagcca 240

gaggacattg ccacatacta ctgtctgcaa tatgatgaat ttccatatac attcggacaa 300

ggtacaaagt tagaaattaa g 321

<210> 357

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 357

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Glu Thr Ala Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 358

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 358

gaagtccaac tggtggagtc tggcgggggc ttggtgcagc ccggtggctc ccttaggctg 60

tcttgcgctg ccagcgggtt cacattcagc tcctatgcga ttatatgggt ccgacaggca 120

cccggcaagg gattggagtg ggtggctcgc atcagcagag gcggcactac tcgttacgcc 180

gactccgtga aaggcagatt caccatcagt gcagacacat ccaaggaaac cgcatatctt 240

cagatgaata gcctgcgagc ggaggatacc gccgtctatt attgcggacg ctatgattac 300

gacggttatt atgctatgga ctactggggc cagggcacac ttgtgaccgt cagtagc 357

<210> 359

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 359

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Phe Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 360

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 360

gacattcaaa tgacgcaaag ccctagtagc ttgtcagctt ctgtggggga ccgtgtcaca 60

atcacttgtc gggcctctcc agatataaac tcctacgttg cttggtatca gcagaagccc 120

ggaaaggctc cgaaattgtt gatttatcgc gctaatttct tagagtcagg agtgcccagc 180

cggttctcag ggtctcgctc tggaaccgac ttcacactca ctatttctag cctacagcct 240

gaggattttg caacttacta ctgtctacag tacgacgagt ttccgtacac tttcggacag 300

gggaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 361

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 361

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ile Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 362

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 362

caagtacagc tcgtgcagag cggcggtggc ctggtgaagc caggaggtag tcttagactg 60

agctgtgcgg cttctggttt cacgttcagc agttatgcta tgtcctgggt taggcaaatc 120

cccggcaaag gattggagtg ggttagcagt atctcaaggg ggggaaccac atattatcct 180

gactctgtca aaggacggtt tacaatcagc cgcgataacg ttaaaaatac cctctacctc 240

cagatgtctt cgctccgcgc tgaagataca gcggtttact actgtggcag atacgactac 300

gacggttatt acgccatgga ctactgggga cagggaacta tggtcacagt tagctct 357

<210> 363

<211

> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 363

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Ala Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 364

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 364

gacatcaaaa tgacgcagtc acctagtagc ctctccgcct cggttggcga tcgggtaacc 60

attacctgca aagcatctcc agacataaat agttatctta gttggtatca acagaaacct 120

ggcaaagctc ctaagaccct catctaccgc gctaaccgcc tcgtggatgg tgttccaagt 180

cggttctcag gaagcggcag tggcacagac tttacactga caattagttc cctccagtat 240

gaggatatgg ccatatatta ctgccttcag tatgatgagt ttccatacac attcggagac 300

ggtacaaagg tggagatcaa g 321

<210> 365

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 365

Gln Val Ser Leu Arg Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr His Phe Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asp Asn Val Arg Asp Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 366

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 366

caagtgagcc tccgggagag tgggggcggt ctggtccaac caggacggtc actgcggctg 60

tcatgcactg ccagcggctt cacatttagc tcttacgcca tgacttgggt ccgccaagct 120

cccggtaagg gactggagtg ggtggccagc attagcaggg gtggtacaac ccacttcgcg 180

gattcagtta aggggagatt cactatctcc agggataatt ccaacaacac gctgtacctt 240

cagatggata acgtgagaga cgaggatacc gcgatatact actgtggccg ctatgactac 300

gatggttatt atgctatgga ttactggggg cggggcaccc tggtgactgt gtcctcg 357

<210> 367

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 367

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
100 105

<210> 368

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 368

gatatcgtga tgacacagtc acctagctcc ctgagcgcaa gcgtggggga tagggttacc 60

ataacttgca gggccagtcc cgacatcaat agttatttgg cctggtatca acagaagcct 120

gggaaggcac ctaagttgct tatttatagg gctaactcgt tacagagcgg tgtgccaagt 180

cggttctcag gctcagggtc cgggaccgag ttcaccctga ccatcagtag cttgcagcca 240

gaagattttg ccacctacta ctgtcttcaa tacgatgagt ttccttacac ttttggacag 300

ggcaccaaac tagagatgaa g 321

<210> 369

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 369

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Ala Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Ser Arg Gly Gly Thr Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 370

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 370

caggttcaac tggtagaatc cggcggaggt gtagtgcagc ctggaaggtc attacggtta 60

agttgcgccg cctccgggtt cacatttagc agctatgcta tgaactgggt gcgccaggcc 120

cctgcgaaag gactcgaatg ggttgccatc atcagccgag gaggcacaca gtattatgcc 180

gattctgtga agggtcgttt tactatttcc agagacaaca gtaaaaatac gctgtacctg 240

caaatgaacg gattgagggc tgaggatacc gccgtgtact actgtggacg ctacgactat 300

gatgggtact acgcgatgga ctattggggg caaggaaccc ttgtaaccgt tagttca 357

<210> 371

<211

> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 371

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30
Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Arg Ala Asn Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80
Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 372
<211> 321

<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 372
gagatcgttt tgacacagag ccccgatttc cagagcgtca cgcccaagga gaaggtcacc 60
atcacctgcc gagccagccc cgacatcaac agttatcttt catggtatca acagaaacct 120
gatcagagcc ctaagctgct gattaagcgc gccaaccaga gcttctcagg ggttccttca 180
cggttttccg ggtcaggcag cgggactgac ttcacgttga ccattaactc tttggaggct 240
gaggatgctg ctgcctatta ctgccttcag tacgacgagt tcccctatac atttggtcct 300

ggaacaaaag tggatataaa g 321

<210> 373
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 373

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

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

100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 374
<211> 357
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 374
caggtgcagc tcgtccagag cggagccgaa gtgaagaagc cgggagcatc agtgaaagtt 60
tcctgcaaag caagtggctt cactttcagc agttacgcga tgcactgggt gcggcaggca 120
ccaggtcagg gactggaatg gatggggaac atctctcgcg gcggaacaac caattacgca 180

gagaagttta agaatcgcgt tacgatgacc agagacactt ctattagtac agcctatatg 240
gagttgtcgc gtctgagaag cgacgatacc gctgtctact attgcggccg gtacgattat 300
gacggctact atgcaatgga ttactgggga cagggcacac ttgtgacagt gtctagt 357
<210> 375
<211> 107
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 375

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Asp Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 376

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 376

gacattgtga tgactcagtc tccactcagc ctgcctgtca cgcccggcga acccgcttct 60

atctcttgta ggagtagccc tgatatcaac agctacctcg aatggtatct ccagaaacct 120

ggtcagagcc cccagctctt gatctataga gcaaacgaca ggttctctgg cgtgcctgat 180

aggttttccg gtagtggcag cggaaccgac ttcacactta agatttcaag ggtcgaggcc 240

gaggacgtgg gggtgtatta ctgcttacag tacgatgagt ttccgtatac attcgggcaa 300

ggcacaaagg tggaaattaa g 321

<210> 377

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 377

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Leu Arg Gln Val Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Arg Gly Gly Thr Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Lys Thr Leu Ser Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 378

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 378

gaagtgcaac tggtcgaaag tggaggggga ctagtgcagc ccggagggtc actgaggcta 60

tcatgcaccg gctctggttt tacttttcc agctatgcca tgcactggct cagacaggtt 120

ccgggggaag gactggagtg ggttagcgga atctccagag gcggaactat tgactacgca 180

gacagcgtga aaggtaggtt taccatcagc agggacgatg ctaaaaagac cctgtcactt 240

caaatgaata gcctgagagc tgaggatacg gccgtgtatt actgtggacg ctatgactac 300

gatggatatt acgcaatgga ctactggggc cagggaacaa tggtgaccgt ctcaagc 357

<210> 379

<211

> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 379

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Phe

35 40 45

Ser Arg Ala Asn Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 380

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 380

gagatcgtcc tgacccagag cccagctact ttgtcagttt cgccaggcga gcgggccaca 60

ctgagctgta gggcttctcc tgatatcaat tcttacctgg cctggtatca acagaaaccg 120

ggacaggccc ctcgcctgct gttctcccgc gccaacaata gggcgactgg cataccagct 180

cggtttactg ggagtgggtc aggcactgat ttcacgctta caatcagtag cctggagccc 240

gaagacttcg ccatctacta ctgtttacaa tacgatgagt tcccctatac cttcggccaa 300

gggaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 381

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 381

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 382

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 382

gaagtgcagc tagtagaaag tggtggtggg gtcgtgcagc caggccgctc gctcaggctg 60

tcttgcgctg cgagtggttt cacattctct tcatacgcca tgagctgggt gagacaggct 120

cccggcaagg gcctcgaatg ggtcgcatct ataagcagag gcggaaccca gtactacgct 180

gacagtgtga agggtcgctt tacaatctca cgggacaaca gtaaaaacac cctctatcta 240

cagatgaatg gcttgcgagc tgaagacacg gctgtgtatt attgcgggcg ctatgactat 300

gatggttact acgctatgga ttactggggc cagggcaccc tggttactgt ttcatca 357

<210> 383

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 383

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Pro Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Arg Ala Asn Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 384

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 384

gaaatagtcc tgacccagag cccagacttc cagtccgtga cccctaagga gaaggttact 60

atcacttgca gggcaagccc tgacataaat tcatacctgc catggtatca gcagaagcca 120

gaccagtcgc cgaagctatt aatcaaacgc gccaaccagt cttttagcgg cgtaccatcc 180

cgattctcag gttcggggtc cgggaccgat ttcacactca cgataaactc ccttgaggca 240

gaggatgcag cggcttacta ctgtttacag tacgacgagt ttccatatac gttcggcccc 300

ggcacgaagg tagatatcaa g 321

<210> 385

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 385

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 386

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 386

gaagtgcagc tggtggagtc tggcggcggt ctggtgcagc ccggcggctc tctgcgcctc 60

tcctgtgcca cctctggttt tacattctcc tcctacgcta tgtcctggat gcggcaagcc 120

cccggcaagg gcctagagtg ggtcgcctca atcagcaggg gcgggacgac ttattatgcc 180

gattcagtta aggggagatt cacaatttcc gtggataaat ccaagaatac cttatacctc 240

cagatgaact ctctgcgggc cgaagatacg gccgtatatt attgtgggag gtatgactac 300

gacggatatt acgccatgga ttattggggg caggggacac ttgttacagt gagttcc 357

<210> 387

<211

> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 387

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 388

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 388

gatatacaga tgacacagag cccttcaagt ttatctgcaa gcgtcggcga tcgtgttaca 60

ataacttgca aggcatctcc cgacatcaat tcctacctca actggtatca gcagaagcct 120

gggaaggctc ctaagctgct tatttacaga gcaaatcgcc tggtggacgg cgtgcccagt 180

cggttttccg ggtctgggag cggaacggat tacacactga ccatctcaag cctgcaaccc 240

gaagacttcg ctacatatta ctgccttcag tatgatgagt tcccatatac cttcggcgct 300

gggaccaagg tggagataaa g 321

<210> 389

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 389

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Arg Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 390

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 390

gaggtccagc tcgtcgaatc tggcggaggt ttagtgcaac caggcgggtc gctccgatta 60

agttgtgcgt ccagtggctt caccttctcc agctacgcca tgtcgtggag gcgacaggct 120

cctggcaaag gcttggagtg ggttgctggt atctcccgag gaggcaccac tagttacgct 180

gacagtgtaa aaggacgttt cactatttcc tctgacgaca gcaagaacac actctatctg 240

caaatgaata gtctccgtgc tgaggacaca gccgtgtatt attgcgggcg gtatgattac 300

gacggctact acgctatgga ctactggggc cagggaactc tggtcactgt gagctct 357

<210> 391

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 391

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Ile Glu Ile Lys
100 105

<210> 392

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 392

gatatacaga tgactcaaag tcctagctcc ttgagcgcct cagtgggaga tcgggtcact 60

ataacttgta gagcctcacc agatataaac tcctatctct cttggtatca gcagaagccc 120

ggcaaagcac caaagctctt gatctataga gctaatacgc tagagagcgg agtgccttca 180

cggttttctg gttccgggag cggaaccgac tttaccctta caatttctag cctccagcca 240

gaggacttcg caacttacta ttgtctccag tatgatgaat ttccttacac cttcggccaa 300

gggaccaaga tcgagataaa g 321

<210> 393

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 393

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 394

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 394

gaggtgcagc tcgttgagtc cggtgggggg ctggtgcagc ctggcgggtc tctccgcctc 60

tcttgtgcct cctccggctt taccttcagc agctatgcta tgtcatgggt gcggcaggca 120

ccaggcaaag gtctggaatg ggtcgctggg atcagtagag gcggcacaac ctcctatgcc 180

gacagcgtta aggggaggtt cacaatctcg gctgatacaa gcaagaacac tctgtatctc 240

caaatgaaca gtctccgggc agaggacacc gcggtctatt actgcggccg gtacgactac 300

gacgggtact acgcaatgga ctattgggga cagggaactc tggttactgt cagctct 357

<210> 395

<211

> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 395

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 396

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 396

gatatccaga tgactcaaag cccatcttct ctcagcgcaa gcgtgggtga ccgagtgacc 60

atcacctgcc gggcgtctcc tgatatcaac tcatacctgt cctggtatca gcagaagccc 120

ggaaaggccc ctaagctgct gatctaccgc gcaaatacac tggagagcgg ggtcccaagc 180

agattcagtg ggtccggcag tggtacggac tttactctga ccatcagctc cctgcaaccg 240

gaggactttg ctacttatta ctgtctccag tacgacgagt tcccatacac tttcggaaca 300

ggcactaagc tggagatcaa a 321

<210> 397

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 397

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 398

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 398

gaggttcaac ttgtggaatc cggcggcggg ttagtccagc ccggcgggag cttgcggctg 60

tcctgcgccg cctctggatt cacttttagc tcctatgcta tgtcttgggt aaggcaggcc 120

cctggtaaag gactagagtg ggtggcctcg atctcccgtg gtggcactac atactacgcc 180

gactccgtta aaggccggtt taccatctcc cgtgacaact ctaaaaatac tttgtacctg 240

caaatgaact ccctgcgggc agaagacaca gccgtgtact attgcgggcg ttacgattac 300

gacggatatt acgcaatgga ctactggggc cagggcacac tggtcaccgt gagcagc 357

<210> 399

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 399

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 400

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 400

gatatacaaa tgactcagtc ccctagtagc cttagtgcta gtgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgca aagcatctcc tgatatcaat tcctaccttа actggtatca acagaagcct 120

ggcaaagctc caaagctcct gatttatcgc gcgaacagat tggtcgatgg ggtcccttcc 180

agattcagcg gctcagggtc agggaccgat ttcaccctca caattagttc acttcagccc 240

gaggacatcg ccacgtatta ttgccttcag tacgatgagt tcccttacac ctttggcggg 300

ggaactaaag tcgaaattaa g 321

<210> 401

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 401

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asn Ile Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 402

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 402

gaagtgcagc ttgtggagtc aggaggaggg ctagttcagc caggcggctc tctgagacta 60

tcttgtgctg cctccggctt cacatttagc tcttatgcaa tgtcctgggt ccgccaggcc 120

cctggtaaag gcctggaatg ggttgcttct atctctagag gcggaaccac ttactaccct 180

gattcagtga aggggagatt cacaattagt agggacaacg tgcggaacat cctctaccta 240

cagatgtcaa gtttacgcag tgaggacact gcgatgtatt actgcggtcg atacgattat 300

gatggatatt atgcaatgga ttattggggc cagggcactc tggtcacagt atcttcc 357

<210> 403

<211

> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 403

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 404

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 404

gacatccaga tgacccaatc accatcgagt cttagtgcat ccgttgggga tagagtgaca 60

atcacttgta aggcatcccc ggacatcaac tcatatctta attggtatca gcaaaagccg 120

ggcaaggccc ctaagctcct gatttatagg gccaaccgcc ttgtggatgg agtcccctcc 180

cgctttagtg gaagcggctc tggcacagac tacaccctga ctatcagctc cttgcagcct 240

gaggattttg ctacctacta ctgtcttcag tacgatgaat ttccatacac tttcggtgct 300

gggacaaaag tggagatcaa a 321

<210> 405

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 405

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Met Arg Lys Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 406

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 406

gaagtccagc tggttgagtc tggcggaggc ctcgtgcagc ccggtggttc cttgcgactg 60

tcatgcgcta ccagcgggtt cacattcagc tcttatgcaa tgtcctggat gcggaaggca 120

ccgggtaagg gcctggagta tgtggcctca atctcccgag gaggcaccac atactatgcc 180

gattctgtga aaggccgatt caccatttct gtggataagt ctaaaaacac tctctacctc 240

cagatgaact ccctacgtgc cgaagacaca gccgtgtatt attgcgggcg atacgattat 300

gacggttatt atgcgatgga ttactggggt caaggcacac tggtaacagt gtcttcc 357

<210> 407

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 407

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 408

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 408

gatattcaga tgacacaatc acctagctca ctgtcagcga gcgtcggtga ccgggttact 60

atcacatgca aagcctcacc cgatatcaat tcatacctta actggtatca acaaaaacca 120

ggaaaggctc caaagctgct aatttatcgg gccaatcggt tggtggatgg cgtcccgtcg 180

aggtttagtg gctccgggag cgggacagac tacactctta caatttcttc tctccagcca 240

gaggacttcg caacctacta ctgcttgcag tacgatgaat ttccatatac cttcggcgca 300

gggacaaaag tggaaatcaa a 321

<210> 409

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 409

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95
Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 410
<211> 357
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 410
gaggtgcagc ttgtagaaag cgggggggc ctggtgcaac ctggcgggtc cctgcggctt 60
agttgcgtta cgagcggatt tacattttcc agttatgcca tgtcttgggt gagacaagcc 120
cccggtaagg gtctggagtg ggtggcaagc attagccgag gcggcactac atactacagt 180
gatagtgtga aaggccgttt cacaatcagt agagataatt ctaaaaacac cctgtacttg 240
cagatgaaca gcctgcgcgc cgaggataca gccgtgtact actgtggaag atacgactac 300
gatggatatt atgcgatgga ttactgggga cagggaaccc ttgtcaccgt ttcctct 357

<210> 411
<211
> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 411
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30
Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 412
<211> 321

<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 412
gacatagtgt tgacgcagtc ccctgccacc ctgagcctga gccccggaga gcgagcaacg 60
ttaagttgca aggccagtcc agatattaac tcatacatga attggtatca acagaaacca 120
ggccaggctc ctagacttct catatctcgg gcaaatcgac tggtggatgg agtacccgca 180
agattcagcg gcagcggcag cggaacggat ttcacgctca ccatctcttc ccttgagcct 240
gaggactttg cagtctatta ttgcttgcag tatgatgagt tcccctacac attcgggcaa 300

ggcacaaaag tggaaattaa g 321

<210> 413
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 413
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Asp Pro Lys Phe Gln

50 55 60

Asp Arg Ala Thr Ile Ser Ala Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 414

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 414

gaggtgcagc tggtggagag cggaggggggc cttgtccaac caggaggtag cctcaggctg 60

tcttgcgctg cctcaggatt tacttttttca tcctacgcaa tgagctgggt gcggcaagcc 120

ccagggaagg gattagaatg ggttgccagc atttctaggg gggggacgac ctactacgat 180

ccgaagtttc aggatcgcgc cactatctca gccgataact ccaagaatac tgcctactta 240

cagatgaaca gcctgcgggc cgaagacacg gccgtctact attgcggccg atatgattac 300

gacggctatt acgccatgga ttactggggg caagggactc tggtcacagt gagctct 357

<210> 415

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 415

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 416
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 416
gatattcaga tgacccagtc gcccagcagt ctctcggcct cagtgggcga ccgggtcact 60
atcacttgca aagcaagtcc tgatataaac tcctatctta attggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggcac ctaaggttct gatatatcgc gcaaatcggc tcgtggatgg agtacccagc 180
cgattttccg gcagcggctc aggcactgac tacacactga caatcagcag cttgcagcct 240
gaagatttcg ccacatacta ttgtctacag tacgacgagt tcccttatac attcggccag 300
gggaccaagg tcgagatcaa g 321
<210> 417
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 417

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Leu Arg Gln Val Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Lys Thr Leu Ser Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 418

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 418

gaggtccaac tcgtggagag cggaggggggg ctagtgcaac caggtggctc cctccgcttg 60

tcctgtacgg gctcggggtt cacattttca tcctatgcca tgagctggct gagacaggtg 120

cctggcgagg gcctggaatg ggtgtctagt atcagcagag ggggtacaac tgattacgca 180

gattccgtca agggacgttt taccatctca agagacgatg ccaagaagac attatcactc 240

caaatgaact cactgagggc cgaggacacc gctgtgtact attgtgggag atacgactac 300

gacggatact atgccatgga ctattgggga caaggcacga tggtgacggt atctagc 357

<210> 419

<211

> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 419

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Phe
35 40 45

Ser Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Ile Pro Ala Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 420

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 420

gagatagtgc taacccagtc tcccgcaacc ctgtctgtgt cccccggaga gcgcgctact 60

ctgagctgca aagccagccc ggacattaat tcctaccttg cctggtatca gcagaagcct 120

ggacaggccc caagattgct cttttcacgc gccaaccgcc tggtagatgg tattccagct 180

aggtttacgg gctcaggcag cggaacagac ttcactctca ctattagctc attggagcct 240

gaggactttg caatttacta ttgtcttcag tacgacgagt tcccatatac tttcggccag 300

ggcacaaaag tagagatcaa g 321

<210> 421

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 421

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Ile
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg
50 55 60

Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Glu Met Asn Asn Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 422

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 422

gaggttcaac tcgtggagtc tggaggcggg ctagtgcagc ctggcggctc cctgcgactg 60

tcttgcagcg catcaggctt tacattcagt tcttatgcca tgagctgggt gaggcaggtg 120

cccggcaagg gtctggtgtg gatcagctca atctccaggg gcgggactac atattacgcc 180

gattcggtca ggggtcgttt tatcattagc agggataatg ccaagaacac cttgtatttg 240

gagatgaaca acctaagagg cgaagacacc gctgtgtact attgtgcccg ttacgactac 300

gatgggtact acgccatgga ctattggggc cagggaacct tggtgactgt gtcaagt 357

<210> 423

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 423

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

His Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 424

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 424

gacatacagt tgactcagtc accggattcg ctggcagttt cgctgggtga gagagcaacc 60

atcaactgca aagcatctcc cgatatcaac tcttatctgt cttggtatca gcagcgtccg 120

ggacaacccc ctaggctgct tattcaccga gccaacaggc tggtggacgg ggtgccagac 180

cgcttctcgg gatcaggatt tggaaccgat tttaccctaa caattactag tctccaagcg 240

gaagacgtgg cgatctatta ttgtctacaa tatgacgagt tcccctacac cttcggccag 300

ggcacgaagt tggagatcaa g 321

<210> 425

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 425

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 426

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 426

gaggtccagc tcgtcgaatc cggtggaggg ctagttcagc caggcggctc attgcgtttg 60

tcttgtgccg cctccggttt cacattctct tcttacgcta tgtcctgggt ccgacaagcc 120

ccaggaaaag gcttggaatg ggtggccagt atcagtagag gtgggactac atattatgcc 180

gactccgtga agggcagatt caccatctca gctgacacca gtaagaacac tgcctaccta 240

cagatgaaca gccttcgggc cgaggacacc gctgtgtatt actgtgcccg gtacgattat 300

gatggatatt atgctatgga ctattggggt caggggacct tggtgaccgt ctctagc 357

<210> 427

<211

> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 427

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 428

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 428

gacattcaga tgactcaatc gccgagttct cttagcgctt ctgttgggga ccgggtgaca 60

atcacatgca aggcctctcc cgatataaac tcctatctaa gctggtatca gcagaagcca 120

gggaaggccc ccaagttgtt aatctatcgc gccaacagac tggtggatgg ggtgccctct 180

cgattctccg ggagtggcag tgggactgat tttacactga ccatttcctc attgcagccc 240

gaagacttcg ctacctatta ctgcttgcag tacgatgagt tcccatatac attcggtcag 300

gggactaaag tggagataaa a 321

<210> 429

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 429

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 430

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 430

gaggtacagc tgctggaatc tggtgggggg ctggtccagc caggggggtc actacgactg 60

agctgcgctg cctccggttt tacattcagc agctatgcaa tgtcatgggt cagacaggca 120

ccaggtaaag gcctcgaatg ggtatcctcc atctcacgtg gtgggaccac ttactatgcc 180

gatagtgtga agggcaggtt cacgatctca agagataatt caaagaatac actctatcta 240

caaatgaaca gtttaagggc cgaggacacc gctgtttact attgtgccag atatgactac 300

gacggttatt atgctatgga ttactgggga caaggaacgc tggtaactgt tagctct 357

<210> 431

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 431

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 432

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 432

gacatccaaa tgacccagtc gccttcctcc ttgtctgcat ctgtcggaga tcgggtgacg 60

atcacttgca aagcgagtcc agacatcaac tcatatctgt cctggtatca gcagaagccg 120

ggagaggcac ctaagctcct gatctacaga gcaaacagat tagtggatgg tgtgccctca 180

cggttttctg gctccgggtc cggcaccgat ttcaccttga ccatctcatc cctacagccc 240

gaggatttcg ctacttacta ttgcttacag tatgatgagt ttccatacac cttcggtcaa 300

ggcaccaagg ttgagattaa g 321

<210> 433

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 433

Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp His Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Leu Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 434

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 434

gaagttcaac tgcttgagac cggaggcggc ctggtaaaac ctgggggctc actgaggctg 60

agttgtgccg cttctgggtt cacctttca tcctatgcga tgtcatggat acggcaggct 120

cctgggaagg ggcttgagtg ggttgcatca atttcacgag gtgggacaac ttattatggg 180

gattccgtta aaggtagatt tacgatctct agagaccatg ccaaaaattc tctctatctc 240

cagatgaata gtcttagggt ggaggacacc gctgtgtact actgtgtccg gtacgactat 300

gatgggtact atgctatgga ctattggggg ctcggcactc tggtcactgt tagctct 357

<210> 435

<211

> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 435

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 436

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 436

gccatccgca tgacacaatc tccctccttc ctttctgcca gtgtcgggga cagagtgact 60

atcacatgca aagccagccc agatattaat tcgtacctgt cttggtatca gcagaggccc 120

ggcaaggcac caaagctgtt gatatatcgg gccaaccgct tagtggacgg tgtcccctct 180

cgattcagcg gaggcggtag cgggacggac tttacactga ccatctccag tctccaaccc 240

gaggatattg ccacttacta ttgtcttcag tatgacgagt tcccctacac atttggacag 300

ggcaccaagc tagaaattaa g 321

<210> 437

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 437

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

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

100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 438

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 438

gaggttcagc tggtggagtc tggtgggggg ctcgtacagc cgggtggctc cctaaggctg 60
agttgcgctg cctcaggctt taccttctca agctacgcga tgtcctgggt gagacaggcc 120
cctggcaaag gactggagtg ggtggcaagc attagccggg gcggaactac ctattacgct 180

gagtcgttag aggggcggtt tactatctcc agagacgatt caaagaactc gttatacttg 240
cagatgaaca gcctcaagac cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gtacgactat 300
gacgggtact atgctatgga ttattgggga caaggcaccc tcgtgaccgt ctctagc 357

<210> 439

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 439

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 440

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 440

gacatccaga tgacacagtc cccttcttca ctttccgctt ctgtgggcga cagggtgacg 60

atcacgtgta aggcctcgcc agacattaat tcgtacttat cgtggtatca gcagaaaccg 120

ggtaaagctc cgaagactct gatctataga gcaaataggc tcgtagacgg tgtcccatct 180

agatttagtg ggagcggcag cggaaccgac ttcactctca ccatctcatc cctgcaaccg 240

gaggatttcg ctacttacta ttgcttgcag tatgacgagt ttccatatac gtttggtcag 300

ggaaccaaat tagagatcaa a 321

<210> 441

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 441

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ala Asn Gln Val Val Leu

65 70 75 80

Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 442

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 442

caggtaacac tccgagagag tgggccagct ctcgtgaagc ccacgcagac tttaacacta 60

acgtgtgcgg caagcggctt tacattttcg agctacgcga tgagctggat aaggcaacct 120

cctgggaagg cgttggagtg gttggcctca attagccggg gtggcaccac ttactacaat 180

cctagtctta aggacagact tactatttca aaagatacgt ccgccaacca ggtggtactg 240

aaggtcacaa atatggaccc agctgacact gctacttact actgcgcccg gtacgattac 300

gatggttact acgctatgga ttactggggt caaggaacca cagtgaccgt cagttca 357

<210> 443

<211

> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 443

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 444

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 444

gatatccaga tgacgcagtc cccttcaacc ctcagtgcca gcgttggtga ccgggttact 60

atcacctgta aggctagtcc cgatataaat tcctatttgt cttggtatca gcagaagcca 120

ggcaaggctc ctaagctgct catctaccgg gctaacaggt tagttgacgg tgtgccctcc 180

cgattttccg gcagtggcag cgggaccgct ttcactctta caatctcatc tcttcaaccg 240

gacgacttcg ctacgtacta ctgcctccaa tatgatgagt ttccatacac attcggagga 300

ggcacaaaag tcgaaatcaa g 321

<210> 445

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 445

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Glu Thr Ala Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 446

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 446

gaagtccagc tggtggagtc cggcggaggc ttggttcagc ccggaggatc tttgcgactg 60

tcttgcgccg ccagcggttt cactttcagc agctatgcca tgagttgggt tagacaagct 120

cccggcaagg ggctggaatg ggttagtgct attagccggg gagggacaac atattacgct 180

gactctgtca aaggccgatt caccatctct gctgacacga gcaaagaaac cgcctacctc 240

caaatgaaca gcctgcgagc tgaggacact gccgtctact attgtggtcg atatgattat 300

gatgggtact atgcaatgga ctattggggg cagggcacac tggtgaccgt gagctct 357

<210> 447

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 447

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 448

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 448

gatattcaga tgacgcagag tccctcctcc ctatctgcct ctgttggaga tcgagtcacc 60

attacgtgta aagcgtctcc cgatatcaac agctacctct cttggtatca gcagaaacca 120

gggaaggccc ccaagctgct gatctataga gctaatcgct tagtggatgg agtgccaagc 180

aggttctccg ggtccggcag tggaaccgat ttcaccttga caataagtag cttgcaacct 240

gaggatattg caacatacta ctgtctacag tacgacgagt tcccctacac cttcggccaa 300

gggacaaagc tggagattaa g 321

<210> 449

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 449

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 450

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 450

gaagtgcagc tcgtggagag cggcggcggt ctggtacagc caggggggtc actgcgtctc 60

tcatgtgctg cgagtggctt tacgttctct tcctacgcta tgtcctgggt caggcaggca 120

ccggggaagg gcttagagtg ggttagtgca atctctaggg gcggtacaac ctactatgcc 180

gactctgtca agggcaggtt tacaatttca agagataatt ctaagaatac tctttaccta 240

cagatgaata gcttgcgggc ggaagacaca gcagtctatt attgtggccg ctatgactac 300

gacggatact atgccatgga ctactggggc caaggcactt tggtcacggt gagctct 357

<210> 451

<211

> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 451

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 452

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 452

gacatccaga tgacccagag ccctagttca ttgtctgcca gtgtggggga tagggtcact 60

atcacgtgta aggcttcccc tgacatcaat tcatacctgt catggtatca gcagaagcct 120

ggaaaagccc ctaaactgct gatctaccgc gcgaataggc ttgtggacgg cgttccaagc 180

cgcttctctg gctctggatc agggaccgac ttcaccctca cgatctccag cctccaaccc 240

gaggatatcg ccacctatta ttgccttcag tacgatgagt tcccctatac attcggccag 300

gggacaaagc tggaaatcaa a 321

<210> 453

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 453

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Glu Thr Ala Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 454

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 454

gaggtccagc tcgtcgagtc gggtgggggc ttggtgcaac ccggtggcag tttgcgcctg 60

agctgcgccg cgagcgggtt cactttcagt tcgtatgcca tgagttgggt gcgacaagcg 120

cccggcaaag gactggagtg ggtgtcagcc attagccggg gcggtactac ctactatgcg 180

gactcggtca agggaagatt caccatcagc gctgatacca gtaaggaaac cgcttatctt 240

cagatgaact ccctgcgtgc cgaggataca gcagtctact attgcgggcg ctacgattat 300

gacggatatt atgccatgga ttactggggg cagggcactc tggtcacagt cagctct 357

<210> 455

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 455

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 456

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 456

gatattcaga tgacgcagtc tccctcttcc ctgagcgcct ccgtcggcga tagagttacg 60

atcacctgtc aggccagccc agatatcaac tcctatctga attggtatca gcaaaagcct 120

gggaaggctc ccaagttgct gatctacaga gccaataact tagagactgg cgtgccgtct 180

cggttcagcg ggtccggcag tggaaccgac tttacactga ccatttccag cctccaacct 240

gaggatatcg ccacatatta ttgtctccag tatgacgagt tcccttacac atttggtcaa 300

ggaactaaac tggaaatcaa a 321

<210> 457

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 457

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Glu Thr Ala Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 458

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 458

gaggtgcagc tggtcgaaag tggaggcgga ctcgtgcagc ccggcggtag tctgcgattg 60

agctgtgccg cgtccggctt tactttctca tcttacgcta tgagttgggt ccgccaggcc 120

ccaggcaaag gactggagtg ggtatcagcc atcagtaggg ggggaactac ctattacgca 180

gattctgtga agggacgctt caccatcagc gcggacacta gcaaggagac tgcctacctg 240

caaatgaata gtctgagagc cgaggatacc gccgtgtact attgtggcag gtatgactac 300

gatggctatt atgctatgga ttactggggc caggggacgt tagtgacagt aagctct 357

<210> 459

<211

> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 459

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Phe Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 460

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 460

gatattcaga tgacccaatc cccttcttct ctgagcgctt ctgtgggcga tagagttaca 60

ataacctgtc gggcgtcccc agacattaac tcttatgtag catggtatca gcaaaagcct 120

ggaaaggcac caaagttact gatctaccgg gccaattttc tggagtcggg cgtgccctca 180

cgatttagcg gtagcagatc aggcacagac tttactctga ccattagctc tctgcaaccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgtttgcag tatgacgagt ttccatacac ttttggtcaa 300

ggaaccaaag tcgaaatcaa a 321

<210> 461

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 461

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ser Phe Lys Trp Met
35 40 45

Gly Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ser Ala Asp Phe Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Ile Thr Lys Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met
65 70 75 80

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 462

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 462

cagatacagc tggtgcagtc tggtgccgag gttaaaaagc ccggagcctc ggttaaagtg 60

agttgtgcgg caagcggatt cacgttcagt tcctacgcta tgtcctgggt gcggcaggct 120

cctggcaagt catttaagtg gatggggtcg atctcacggg gtggaaccac ctattactct 180

gccgacttca aggggagatt tgcgattaca aaagatacaa gcgcctctac ggcctacatg 240

gagttaagta gccttagaag cgaagacacg gcggtgtact actgcgccag atatgactat 300

gacggctact acgccatgga ctactggggc cagggcacac tggttacagt cagctct 357

<210> 463

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 463

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 464

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 464

gatatcgtga tgacacaaag cccagacagt ctggcagtgt ccctcggcga gcgcgctacc 60

atctcatgca aagctagtcc cgacatcaat tcctatctgt cctggtatca gcaaaaacca 120

ggccaacccc ccaagctgct tatctatcgg gctaaccgat tagtcgatgg ggtgccagat 180

agattttcag gctctggttc ccggacagat tttactctca cgatctcctc actacaggca 240

gaagatgttg cagtgtatta ctgcctgcaa tacgacgagt tcccctacac cttcggccaa 300

ggcacgaaag tggagatcaa g 321

<210> 465

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 465

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

130 135 140

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser

145 150 155 160

Pro Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val

180 185 190

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

195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln

210 215 220

Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Ile

225 230 235 240

Lys

<210> 466

<211> 723

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 466

gaagtgcaac tggtcgagtc tgggggcggc cttgtgcaac ctggaggcag ccttcgactc 60

agttgcgccg cgtctggttt taccttctcc tcttacgcga tgagctgggt tcgccaggcc 120

cccggcaagg gacttgagtg ggttagttcg atctcccgcg gaggcaccac atattatcct 180

gactcggtta agggacgctt cactatctct agggacaatt caaagaacac actgtatctc 240

caaatgaact ccttgcgggc cgaggacact gctgtgtatt attgcggacg atacgactac 300

gatgggtatt acgccatgga ttactggggg caaggtacac tggtcactgt gagttcgggg 360

ggcggcggaa gtggtggagg gggaagtggt ggaggaggaa gcgatataca gatgacacag 420

agcccttcaa gtttatctgc aagcgtcggc gatcgtgtta caataacttg caaggcatct 480

cccgacatca attcctacct caactggtat cagcagaagc ctgggaaggc tcctaagctg 540

cttatttaca gagcaaatcg cctggtggac ggcgtgccca gtcggttttc cgggtctggg 600

agcggaacgg attacacact gaccatctca agcctgcaac ccgaagactt cgctacatat 660

tactgccttc agtatgatga gttcccatat accttcggcg ctgggaccaa ggtggagata 720

aag 723

<210> 467

<211> 47

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 467

Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

<210> 468

<211> 141

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 468

aagcccacca ccacccctgc ccctagacct ccaaccccag cccctacaat cgccagccag 60

cccctgagcc tgaggcccga agcctgtaga cctgccgctg gcggagccgt gcacaccaga 120

ggcctggatt tcgcctgcga c 141

<210> 469

<211> 47

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 469

Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

<210> 470

<211> 141

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 470

aagcctacca ccacccccgc acctcgtcct ccaacccctg cacctacgat tgccagtcag 60

cctctttcac tgcggcctga ggccagcaga ccagctgccg gcggtgccgt ccatacaaga 120

ggactggact tcgcgtccga t 141

<210> 471

<211> 141

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 471

aaacctacta ccactccagc cccaaggccc ccaaccccag caccgactat cgcatcacag 60

cctttgtcac tgcgtcctga agccagccgg ccagctgcag gggggccgt ccacacaagg 120

ggactcgact ttgcgagtga t 141

<210> 472

<211> 141

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 472

aaacctacta caactcctgc cccccggcct cctacaccag ctcctactat cgcctcccag 60

ccactcagtc tcagacccga ggcttctagg ccagcggccg gaggcgcggt ccacacccgc 120

gggctggact ttgcatccga t 141

<210> 473

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 473

Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Ser Asp Lys

35 40 45

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

50 55 60

Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Ser Arg Pro Ala Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

<210> 474

<211> 423

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 474

aagcctacca ccacccccgc acctcgtcct ccaacccctg cacctacgat tgccagtcag 60

cctctttcac tgcggcctga ggccagcaga ccagctgccg gcggtgccgt ccatacaaga 120

ggactggact tcgcgtccga taaacctact accactccag ccccaaggcc cccaacccca 180

gcaccgacta tcgcatcaca gcctttgtca ctgcgtcctg aagccagccg gccagctgca 240

ggggggggccg tccacacaag gggactcgac tttgcgagtg ataagcccac caccacccct 300

gcccctagac ctccaacccc agcccctaca atcgccagcc agcccctgag cctgaggccc 360

gaagcctgta gacctgccgc tggcggagcc gtgcacacca gaggcctgga tttcgcctgc 420

gac 423

<210> 475

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 475

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

1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn

20 25

<210> 476

<211> 84

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 476

atctacatct gggcccctct ggccggcacc tgtggcgtgc tgctgctgag cctggtcatc 60

accctgtact gcaaccaccg gaat 84

<210> 477

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 477

Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu
1 5 10 15

Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser
20 25 30

<210> 478

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 478

ttttgggtgc tggtggtggt tggtggagtc ctggcttgct atagcttgct agtaacagtg 60

gcctttatta ttttctgggt gaggagtaag aggagc 96

<210> 479

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 479

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 480

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 480

cgggtgaagt tcagccggag cgccgacgcc cctgcctacc agcagggcca gaaccagctg 60

tacaacgagc tgaacctggg ccggagggag gagtacgacg tgctggacaa gcggagaggc 120

cgggaccctg agatgggcgg caagccccgg agaaagaacc ctcaggaggg cctgtataac 180

gaactgcaga aagacaagat ggccgaggcc tacagcgaga tcggcatgaa gggcgagcgg 240

cggaggggca agggccacga cggcctgtac cagggcctga gcaccgccac caaggatacc 300

tacgacgccc tgcacatgca ggccctgccc cccaga 336

<210> 481

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 481

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

1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro

20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

35 40

<210> 482

<211> 123

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 482

aggagcaagc ggagcagagg cggccacagc gactacatga acatgacccc ccggaggcct 60

ggccccaccc ggaagcacta ccagccctac gcccctccca gggacttcgc cgcctaccgg 120

agc 123

<210> 483

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 483

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40

<210> 484

<211> 126

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 484

aagagaggcc ggaagaaact gctgtacatc ttcaagcagc ccttcatgcg gcccgtgcag 60

accacccagg aagaggacgg ctgcagctgc cggttccccg aggaagagga aggcggctgc 120

gaactg 126

<210> 485

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 485

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

Tyr Ile Asn Met Pro Gly Arg Gly
20

<210> 486

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 486

ctgtgcgcac gcccacgccg cagccccgcc caagaagatg gcaaagtcta catcaacatg 60

ccaggcaggg gc 72

<210> 487

<211> 52

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 487

Tyr Phe Leu Gly Arg Leu Val Pro Arg Gly Arg Gly Ala Ala Glu Ala
1 5 10 15

Ala Thr Arg Lys Gln Arg Ile Thr Glu Thr Glu Ser Pro Tyr Gln Glu
20 25 30

Leu Gln Gly Gln Arg Ser Asp Val Tyr Ser Asp Leu Asn Thr Gln Arg
35 40 45

Pro Tyr Tyr Lys

50

<210> 488

<211> 156

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 488

tacttcctgg gccggctggt ccctcggggg cgaggggctg cggaggcagc gacccggaaa 60

cagcgtatca ctgagaccga gtcgccttat caggagctcc agggtcagag gtcggatgtc 120

tacagcgacc tcaacacaca gaggccgtat tacaaa 156

<210> 489

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 489

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro

1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro

20

<210> 490

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 490

atgctgctgc tggtgaccag cctgctgctg tgtgagctgc cccaccccgc ctttctgctg 60

atcccc 66

<210> 491

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 491

Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

Gly Ser Ser Gly

20

<210> 492

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 492

atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct gggtcccagg atccagtggg 60

<210> 493

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 493

Met Asp Trp Thr Trp Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Arg Val

1 5 10 15

His Ser

<210> 494

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 494

atggattgga cctggattct gtttctggtg gccgctgcca caagagtgca cagc 54

<210> 495

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 495

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

His Ala Ala Arg Pro
20

<210> 496

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 496

atggcgctgc ccgtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccg 63

<210> 497

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 497

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser

<210> 498

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 498

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggctaccg ccaccggcgt gcacagc 57

<210> 499

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 499

Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser

1 5 10 15

Gly Leu Glu Ala

20

<210> 500

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 500

atgtctcgct ccgtggcctt agctgtgctc gcgctactct ctctttctgg cctggaggct 60

<210> 501

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 501

Met Thr Arg Leu Thr Val Leu Ala Leu Leu Ala Gly Leu Leu Ala Ser

1 5 10 15

Ser Arg Ala

<210> 502

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 502

atgacccggc tgacagtcct ggccctgctg gctggtctgc tggcgtcctc gagggcc 57

<210> 503

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 503

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

1 5 10 15

Tyr Ser

<210> 504

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 504

atgaagtggg taacctttat ttcccttctt tttctcttta gctcggctta ttcc 54

<210> 505

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 505

Met Gly Lys Asn Lys Leu Leu His Pro Ser Leu Val Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Val Leu Leu Pro Thr Asp Ala
20

<210> 506

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 506

atggggaaga acaaactcct tcatccaagt ctggttcttc tcctcttggt cctcctgccc 60

acagacgcc 69

<210> 507

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 507

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 508

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 508

atggagtttg ggctgagctg gctttttctt gtggctattt taaaaggtgt ccagtgt 57

<210> 509

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 509

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Ser Gly Ala Arg Cys
20

<210> 510

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 510

atggacatga gggtccctgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctggct ctcaggtgcc 60

agatgt 66

<210> 511

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 511

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Phe Arg Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 512

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 512

atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt ttagaggtgt ccagtgt 57

<210> 513

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 513

Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

Asp His Ala Asp Ala

20

<210> 514

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 514

atgggcacca gcctcctctg ctggatggcc ctgtgtctcc tgggggcaga tcacgcagat 60

gct 63

<210> 515

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 515

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

Val Gln Ile Gln Thr Gly Leu Ser
20

<210> 516

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 516

atgaagcgct tcctcttcct cctactcacc atcagcctcc tggttatggt acagatacaa 60

actggactct ca 72

<210> 517

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 517

Met Gly Ala Gly Ala Thr Gly Arg Ala Met Asp Gly Pro Arg Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Ser Leu Gly Gly Ala
20 25

<210> 518

<211> 84

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 518

atgggggcag gtgccaccgg ccgcgccatg gacgggccgc gcctgctgct gttgctgctt 60

ctgggggtgt cccttggagg tgcc 84

<210> 519

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 519

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 520

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 520

aactgggtga atgtgatcag cgacctgaag aagatcgagg atctgatcca gagcatgcac 60

attgatgcca ccctgtacac agaatctgat gtgcacccta gctgtaaagt gaccgccatg 120

aagtgttttc tgctggagct gcaggtgatt tctctggaaa gcggagatgc ctctatccac 180

gacacagtgg agaatctgat catcctggcc aacaatagcc tgagcagcaa tggcaatgtg 240

acagagtctg gctgtaagga gtgtgaggag ctggaggaga agaacatcaa ggagtttctg 300

cagagctttg tgcacatcgt gcagatgttc atcaatacaa gc 342

<210> 521

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 521

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val
65 70 75 80

Thr Thr Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly
85 90 95

Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr
100 105 110

Thr Ala Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro
115 120 125

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

Leu Leu Ala Cys Tyr Leu Lys Ser Arg Gln Thr Pro Pro Leu Ala Ser
195 200 205
Val Glu Met Glu Ala Met Glu Ala Leu Pro Val Thr Trp Gly Thr Ser
210 215 220
Ser Arg Asp Glu Asp Leu Glu Asn Cys Ser His His Leu
225 230 235

<210> 522

<211> 711

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 522

attacatgcc ctcctccaat gtctgtggag cacgccgata tttgggtgaa gtcctacagc 60
ctgtacagca gagagagata catctgcaac agcggcttta agagaaaggc cggcacctct 120
tctctgacag agtgcgtgct gaataaggcc acaaatgtgg cccactggac aacacctagc 180
ctgaagtgca ttagagatcc tgccctggtc caccagaggc ctgcccctcc atctacagtg 240
acaacagccg gagtgacacc tcagcctgaa tctctgagcc cttctggaaa agaacctgcc 300
gccagctctc ctagctctaa taataccgcc gccacaacag ccgccattgt gcctggatct 360
cagctgatgc ctagcaagtc tcctagcaca ggcacaacag agatcagcag ccacgaatct 420

tctcacggaa caccttctca gaccaccgcc aagaattggg agctgacagc ctctgcctct 480
caccagcctc caggagtgta tcctcagggc cactctgata caacagtggc catcagcaca 540
tctacagtgc tgctgtgtgg actgtctgcc gtgtctctgc tggcctgtta cctgaagtct 600
agacagacac ctcctctggc ctctgtggag atggaggcca tggaagccct gcctgtgaca 660

tggggaacaa gcagcagaga tgaggacctg gagaattgtt ctcaccacct g 711

<210> 523

<211> 377

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 523

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln Ile Thr Cys Pro
130 135 140

Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser
145 150 155 160

Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys
165 170 175

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

180 185 190

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

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

Ser Thr Val Leu Leu Cys Gly Leu Ser Ala Val Ser Leu Leu Ala Cys
325 330 335
Tyr Leu Lys Ser Arg Gln Thr Pro Pro Leu Ala Ser Val Glu Met Glu
340 345 350
Ala Met Glu Ala Leu Pro Val Thr Trp Gly Thr Ser Ser Arg Asp Glu
355 360 365
Asp Leu Glu Asn Cys Ser His His Leu
370 375

<210> 524
<211> 1131
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 524

aactgggtga atgtgatcag cgacctgaag aagatcgagg atctgatcca gagcatgcac 60

attgatgcca ccctgtacac agaatctgat gtgcacccta gctgtaaagt gaccgccatg 120

aagtgttttc tgctggagct gcaggtgatt tctctggaaa gcggagatgc ctctatccac 180

gacacagtgg agaatctgat catcctggcc aacaatagcc tgagcagcaa tggcaatgtg 240

acagagtctg gctgtaagga gtgtgaggag ctggaggaga agaacatcaa ggagtttctg 300

cagagctttg tgcacatcgt gcagatgttc atcaatacaa gctctggcgg aggatctgga 360

ggaggcggat ctggaggagg aggcagtgga ggcggaggat ctggcggagg atctctgcag 420

attacatgcc ctcctccaat gtctgtggag cacgccgata tttgggtgaa gtcctacagc 480

ctgtacagca gagagagata catctgcaac agcggcttta agagaaaggc cggcacctct 540

tctctgacag agtgcgtgct gaataaggcc acaaatgtgg cccactggac aacacctagc 600

ctgaagtgca ttagagatcc tgccctggtc caccagaggc ctgcccctcc atctacagtg 660

acaacagccg gagtgacacc tcagcctgaa tctctgagcc cttctggaaa agaacctgcc 720

gccagctctc ctagctctaa taataccgcc gccacaacag ccgccattgt gcctggatct 780

cagctgatgc ctagcaagtc tcctagcaca ggcacaacag agatcagcag ccacgaatct 840

tctcacggaa caccttctca gaccaccgcc aagaattggg agctgacagc ctctgcctct 900

caccagcctc caggagtgta tcctcagggc cactctgata caacagtggc catcagcaca 960

tctacagtgc tgctgtgtgg actgtctgcc gtgtctctgc tggcctgtta cctgaagtct 1020

agacagacac ctcctctggc ctctgtggag atggaggcca tggaagccct gcctgtgaca 1080

tggggaacaa gcagcagaga tgaggacctg gagaattgtt ctcaccacct g 1131

<210> 525

<211> 395

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 525

Met Asp Trp Thr Trp Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Arg Val
1 5 10 15

His Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp
20 25 30

Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp

35 40 45

Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu

50 55 60

Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr

65 70 75 80

Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly

85 90 95

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

100 105 110

Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe

115 120 125

Ile Asn Thr Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln Ile Thr

145 150 155 160

Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser

165 170 175

Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val Thr Thr

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr Thr Ala

260 265 270

Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro Ser Thr

275 280 285

Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr Pro Ser

290 295 300

Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser His Gln

305 310 315 320

Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr Val Ala Ile

325 330 335

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

340 345 350

Ala Cys Tyr Leu Lys Ser Arg Gln Thr Pro Pro Leu Ala Ser Val Glu

355 360 365

Met Glu Ala Met Glu Ala Leu Pro Val Thr Trp Gly Thr Ser Ser Arg

370 375 380

Asp Glu Asp Leu Glu Asn Cys Ser His His Leu

385 390 395

<210> 526

<211> 1185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 526

atggattgga cctggattct gtttctggtg gccgctgcca caagagtgca cagcaactgg 60

gtgaatgtga tcagcgacct gaagaagatc gaggatctga tccagagcat gcacattgat 120

gccaccctgt acacagaatc tgatgtgcac cctagctgta aagtgaccgc catgaagtgt 180

tttctgctgg agctgcaggt gatttctctg gaaagcggag atgcctctat ccacgacaca 240

gtggagaatc tgatcatcct ggccaacaat agcctgagca gcaatggcaa tgtgacagag 300

tctggctgta aggagtgtga ggagctggag gagaagaaca tcaaggagtt tctgcagagc 360

tttgtgcaca tcgtgcagat gttcatcaat acaagctctg gcggaggatc tggaggaggc 420

ggatctggag gaggaggcag tggaggcgga ggatctggcg gaggatctct gcagattaca 480

tgccctcctc caatgtctgt ggagcacgcc gatatttggg tgaagtccta cagcctgtac 540

agcagagaga gatacatctg caacagcggc tttaagagaa aggccggcac ctcttctctg 600

acagagtgcg tgctgaataa ggccacaaat gtggcccact ggacaacacc tagcctgaag 660

tgcattagag atcctgccct ggtccaccag aggcctgccc ctccatctac agtgacaaca 720

gccggagtga cacctcagcc tgaatctctg agcccttctg gaaaagaacc tgccgccagc 780

tctcctagct ctaataatac cgccgccaca acagccgcca ttgtgcctgg atctcagctg 840

atgcctagca agtctcctag cacaggcaca acagagatca gcagccacga atcttctcac 900

ggaacacctt ctcagaccac cgccaagaat tgggagctga cagcctctgc ctctcaccag 960

cctccaggag tgtatcctca gggccactct gatacaacag tggccatcag cacatctaca 1020

gtgctgctgt gtggactgtc tgccgtgtct ctgctggcct gttacctgaa gtctagacag 1080

acacctcctc tggcctctgt ggagatggag gccatggaag ccctgcctgt gacatgggga 1140

acaagcagca gagatgagga cctggagaat tgttctcacc acctg 1185

<210> 527

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 527

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 528

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 528

ggcagcacct ccggcagcgg caagcctggc agcggcgagg gcagcaccaa gggc 54

<210> 529

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 529

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln

20 25

<210> 530

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 530

tctggcggag gatctggagg aggcggatct ggaggaggag gcagtggagg cggaggatct 60

ggcggaggat ctctgcag 78

<210> 531

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 531

Gly Ser Gly

1

<210> 532

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 532

ggaagcgga 9

<210> 533

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 533

Ser Gly Ser Gly

1

<210> 534

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 534

agtggcagcg gc 12

<210> 535

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 535

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 536

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 536

ggtggcggtg gctcgggcgg tggtgggtcg ggtggcggcg gatct 45

<210> 537

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 537

Arg Ala Lys Arg

1

<210> 538

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 538

cgtgcaaagc gt 12

<210> 539

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 539

Arg Ala Lys Arg Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu

1 5 10 15

Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro

20 25

<210> 540

<211> 84

<212> DNA

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 540

agagccaaga gggcaccggt gaaacagact ttgaattttg accttctgaa gttggcagga 60

gacgttgagt ccaaccctgg gccc 84

<210> 541

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 541

Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro
1 5 10 15

Gly Pro

<210> 542

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 542

gagggcagag gaagtctgct aacatgcggt gacgtcgagg agaatcctgg acct 54

<210> 543

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 543

Arg Ala Lys Arg Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys
1 5 10 15

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20 25

<210> 544

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 544

agagctaaga ggggaagcgg agagggcaga ggaagtctgc taacatgcgg tgacgtcgag 60

gagaatcctg gacct 75

<210> 545

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 545

Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr

1 5 10 15

Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20 25

<210> 546

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 546

agggccaaga ggagtggcag cggcgagggc agaggaagtc ttctaacatg cggtgacgtg 60

gaggagaatc ccggccct 78

<210> 547

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 547

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
1 5 10 15

Pro Gly Pro

<210> 548

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 548

gcaacgaact tctctctcct aaaacaggct ggtgatgtgg aggagaatcc tggtcca 57

<210> 549

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 549

Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 550

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 550

ggaagcggag ctactaactt cagcctgctg aagcaggctg gagacgtgga ggagaaccct 60

ggacct 66

<210> 551

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 551

Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser
1 5 10 15

Asn Pro Gly Pro
20

<210> 552

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 552

cagtgtacta attatgctct cttgaaattg gctggagatg ttgagagcaa ccctggacct 60

<210> 553

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 553

Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20

<210> 554

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 554

gtcaaacaga ccctaaactt tgatctgcta aaactggccg gggatgtgga aagtaatccc 60

ggcccc 66

<210> 555

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 555

Arg Ala Lys Arg Ala Pro Val Lys Gln Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe

1 5 10 15

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20 25 30

<210> 556

<211> 93

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 556

cgtgcaaagc gtgcaccggt gaaacaggga agcggagcta ctaacttcag cctgctgaag 60

caggctggag acgtggagga gaaccctgga cct 93

<210> 557

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 557

Ala Pro Val Lys Gln Gly Ser Gly

1 5

<210> 558

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 558

gcaccggtga aacagggaag cgga 24

<210> 559

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 559

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser

<210> 560

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 560

ggtggcggtg gctcgggcgg tggtgggtcg ggtggcggcg gatctggtgg cggtggctcg 60

<210> 561

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 561

Ala Pro Val Lys Gln
1 5

<210> 562

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 562

gcaccggtga aacag 15

<210> 563

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> SITE

<222> (2)..(26)

<223> This region may encompass 2-5 "Glu Ala Ala Ala Lys"
repeating units

<400> 563

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala
20 25

<210> 564

<400> 564

000

<210> 565

<211> 171

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 565

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu
1 5 10 15
Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile

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

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

145 150 155 160
Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln
165 170

<210> 566

<211> 513

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 566

cgcaaagtgt gtaacggaat aggtattggt gaatttaaag actcactctc cataaatgct 60

acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgccg 120

gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctcctc tggatccaca ggaactggat 180

attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac 240

aggacggacc tccatgcctt tgagaaccta gaaatcatac gcggcaggac caagcaacat 300

ggtcagtttt ctcttgcagt cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgctccctc 360

aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaatttgtg ctatgcaaat 420

acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaaccaaaat tataagcaac 480

agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc cag 513

<210> 567

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 567

Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro
1 5 10 15

Arg Asp Cys Val Ser
20

<210> 568

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 568

gtctgccatg ccttgtgctc ccccgagggc tgctggggcc cggagcccag ggactgcgtc 60

tct 63

<210> 569

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 569

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu
1 5 10 15

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile
20 25 30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe
35 40 45

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr
50 55 60

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn
65 70 75 80

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg
85 90 95

Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile
100 105 110

Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val
115 120 125

Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp
130 135 140

Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn
145 150 155 160

Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu
165 170 175

Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser

180 185 190

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

195 200 205

Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln

210 215 220

Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly

225 230 235 240

Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro

245 250 255

His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr

260 265 270

Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His

275 280 285

Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro

290 295 300

Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala

305 310 315 320

Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met

325 330 335

<210> 570

<211> 1005

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 570

cgcaaagtgt gtaacggaat aggtattggt gaatttaaag actcactctc cataaatgct 60

acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgccg 120

gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctcctc tggatccaca ggaactggat 180

attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac 240

aggacggacc tccatgcctt tgagaaccta gaaatcatac gcggcaggac caagcaacat 300

ggtcagtttt ctcttgcagt cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgctccctc 360

aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaatttgtg ctatgcaaat 420

acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaaccaaaat tataagcaac 480

agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc caggtctgcc atgccttgtg ctcccccgag 540

ggctgctggg gcccggagcc cagggactgc gtctcttgcc ggaatgtcag ccgaggcagg 600

gaatgcgtgg acaagtgcaa ccttctggag ggtgagccaa gggagtttgt ggagaactct 660

gagtgcatac agtgccaccc agagtgcctg cctcaggcca tgaacatcac ctgcacagga 720

cggggaccag acaactgtat ccagtgtgcc cactacattg acggccccca ctgcgtcaag 780

acctgcccgg caggagtcat gggagaaaac aacaccctgg tctggaagta cgcagacgcc 840

ggccatgtgt gccacctgtg ccatccaaac tgcacctacg gatgcactgg gccaggtctt 900

gaaggctgtc caacgaatgg gcctaagatc ccgtccatcg ccactgggat ggtgggggcc 960

ctcctcttgc tgctggtggt ggccctgggg atcggcctct tcatg 1005

<210> 571

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 571

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu
1 5 10 15

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile
20 25 30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe
35 40 45

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr
50 55 60

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn
65 70 75 80

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg
85 90 95

Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile

100 105 110

Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val

115 120 125

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

130 135 140

Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser

180 185 190

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

195 200 205

Gly Gly Ser Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys Arg Ser

<210> 572

<211> 735

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 572

cgcaaagtgt gtaacggaat aggtattggt gaatttaaag actcactctc cataaatgct 60

acgaatatta aacacttcaa aaactgcacc tccatcagtg gcgatctcca catcctgccg 120

gtggcattta ggggtgactc cttcacacat actcctcctc tggatccaca ggaactggat 180

attctgaaaa ccgtaaagga aatcacaggg tttttgctga ttcaggcttg gcctgaaaac 240

aggacggacc tccatgcctt tgagaaccta gaaatcatac gcggcaggac caagcaacat 300

ggtcagtttt ctcttgcagt cgtcagcctg aacataacat ccttgggatt acgctccctc 360

aaggagataa gtgatggaga tgtgataatt tcaggaaaca aaaatttgtg ctatgcaaat 420

acaataaact ggaaaaaact gtttgggacc tccggtcaga aaaccaaaat tataagcaac 480

agaggtgaaa acagctgcaa ggccacaggc caggtctgcc atgccttgtg ctcccccgag 540

ggctgctggg gcccggagcc cagggactgc gtctctggtg gcggtggctc gggcggtggt 600

gggtcgggtg gcggcggatc tggtggcggt ggctcgtttt gggtgctggt ggtggttggt 660

ggagtcctgg cttgctatag cttgctagta acagtggcct ttattatttt ctgggtgagg 720

agtaagagga gctaa 735

<210> 573

<211> 297

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 573

Met Thr Thr Pro Arg Asn Ser Val Asn Gly Thr Phe Pro Ala Glu Pro
1 5 10 15

Met Lys Gly Pro Ile Ala Met Gln Ser Gly Pro Lys Pro Leu Phe Arg
20 25 30

Arg Met Ser Ser Leu Val Gly Pro Thr Gln Ser Phe Phe Met Arg Glu
35 40 45

Ser Lys Thr Leu Gly Ala Val Gln Ile Met Asn Gly Leu Phe His Ile
50 55 60

Ala Leu Gly Gly Leu Leu Met Ile Pro Ala Gly Ile Tyr Ala Pro Ile
65 70 75 80

Cys Val Thr Val Trp Tyr Pro Leu Trp Gly Gly Ile Met Tyr Ile Ile
85 90 95

Ser Gly Ser Leu Leu Ala Ala Thr Glu Lys Asn Ser Arg Lys Cys Leu
100 105 110

Val Lys Gly Lys Met Ile Met Asn Ser Leu Ser Leu Phe Ala Ala Ile
115 120 125

Ser Gly Met Ile Leu Ser Ile Met Asp Ile Leu Asn Ile Lys Ile Ser
130 135 140

His Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu Asn Phe Ile Arg Ala His Thr Pro
145 150 155 160

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

Ser Asn Ile Val Leu Leu Ser Ala Glu Glu Lys Lys Glu Gln Thr Ile
225 230 235 240
Glu Ile Lys Glu Glu Val Val Gly Leu Thr Glu Thr Ser Ser Gln Pro
245 250 255
Lys Asn Glu Glu Asp Ile Glu Ile Ile Pro Ile Gln Glu Glu Glu Glu
260 265 270
Glu Glu Thr Glu Thr Asn Phe Pro Glu Pro Pro Gln Asp Gln Glu Ser
275 280 285

Ser Pro Ile Glu Asn Asp Ser Ser Pro
290 295

<210> 574

<211> 891

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 574

atgacaacac ccagaaattc agtaaatggg actttcccgg cagagccaat gaaaggccct 60

attgctatgc aatctggtcc aaaaccactc ttcaggagga tgtcttcact ggtgggcccc 120

acgcaaagct tcttcatgag ggaatctaag actttggggg ctgtccagat tatgaatggg 180

ctcttccaca ttgccctggg gggtcttctg atgatcccag cagggatcta tgcacccatc 240

tgtgtgactg tgtggtaccc tctctgggga ggcattatgt atattatttc cggatcactc 300

ctggcagcaa cggagaaaaa ctccaggaag tgtttggtca aaggaaaaat gataatgaat 360

tcattgagcc tctttgctgc catttctgga atgattcttt caatcatgga catacttaat 420

attaaaattt cccatttttt aaaaatggag agtctgaatt ttattagagc tcacacacca 480

tatattaaca tatacaactg tgaaccagct aatccctctg agaaaaactc cccatctacc 540

caatactgtt acagcataca atctctgttc ttgggcattt tgtcagtgat gctgatcttt 600

gccttcttcc aggaacttgt aatagctggc atcgttgaga atgaatggaa aagaacgtgc 660

tccagaccca aatctaacat agttctcctg tcagcagaag aaaaaaaaga acagactatt 720

gaaataaaag aagaagtggt tgggctaact gaaacatctt cccaaccaaa gaatgaagaa 780

gacattgaaa ttattccaat ccaagaagag gaagaagaag aaacagagac gaactttcca 840

gaacctcccc aagatcagga atcctcacca atagaaaatg acagctctcc t 891

<210> 575

<211> 263

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 575

Met Thr Thr Pro Arg Asn Ser Val Asn Gly Thr Phe Pro Ala Glu Pro

1 5 10 15

Met Lys Gly Pro Ile Ala Met Gln Ser Gly Pro Lys Pro Leu Phe Arg
20 25 30

Arg Met Ser Ser Leu Val Gly Pro Thr Gln Ser Phe Phe Met Arg Glu
35 40 45

Ser Lys Thr Leu Gly Ala Val Gln Ile Met Asn Gly Leu Phe His Ile
50 55 60

Ala Leu Gly Gly Leu Leu Met Ile Pro Ala Gly Ile Tyr Ala Pro Ile

65 70 75 80

Cys Val Thr Val Trp Tyr Pro Leu Trp Gly Gly Ile Met Tyr Ile Ile
85 90 95

Ser Gly Ser Leu Leu Ala Ala Thr Glu Lys Asn Ser Arg Lys Cys Leu
100 105 110

Val Lys Gly Lys Met Ile Met Asn Ser Leu Ser Leu Phe Ala Ala Ile
115 120 125
Ser Gly Met Ile Leu Ser Ile Met Asp Ile Leu Asn Ile Lys Ile Ser

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

195 200 205
Ala Gly Ile Val Glu Asn Glu Trp Lys Arg Thr Cys Ser Arg Pro Lys
210 215 220
Ser Asn Ile Val Leu Leu Ser Ala Glu Glu Lys Lys Glu Gln Thr Ile
225 230 235 240
Glu Ile Lys Glu Glu Val Val Gly Leu Thr Glu Thr Ser Ser Gln Pro
245 250 255
Lys Asn Glu Glu Asp Ile Glu
260

<210> 576
<211> 789
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 576
atgaccacac cacggaactc tgtgaatggc accttcccag cagagccaat gaagggacca 60
atcgcaatgc agagcggacc caagcctctg tttcggagaa tgagctccct ggtgggccca 120
acccagtcct tctttatgag agagtctaag acactgggcg ccgtgcagat catgaacgga 180
ctgttccaca tcgccctggg aggactgctg atgatcccag ccggcatcta cgcccctatc 240

tgcgtgaccg tgtggtaccc tctgtggggc ggcatcatgt atatcatctc cggctctctg 300

ctggccgcca cagagaagaa cagcaggaag tgtctggtga agggcaagat gatcatgaat 360

agcctgtccc tgtttgccgc catctctggc atgatcctga gcatcatgga catcctgaac 420

atcaagatca gccacttcct gaagatggag agcctgaact tcatcagagc ccacacccct 480

tacatcaaca tctataattg cgagcctgcc aacccatccg agaagaattc tccaagcaca 540

cagtactgtt attccatcca gtctctgttc ctgggcatcc tgtctgtgat gctgatcttt 600

gccttctttc aggagctggt catcgccggc atcgtggaga acgagtggaa gaggacctgc 660

agccgcccca agtccaatat cgtgctgctg tccgccgagg agaagaagga gcagacaatc 720

gagatcaagg aggaggtggt gggcctgacc gagacatcta gccagcctaa gaatgaggag 780

gatatcgag 789

<210> 577

<211> 404

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 577

gccgcaataa aatatcttta ttttcattac atctgtgtgt tggtttttg tgtgaatcgt 60

aactaacata cgctctccat caaaacaaaa cgaaacaaaa caaactagca aaataggctg 120

tccccagtgc aagtgcaggt gccagaacat ttctctatcg aaggatctgc gatcgctccg 180

gtgcccgtca gtgggcagag cgcacatcgc ccacagtccc cgagaagttg gggggagggg 240

tcggcaattg aaccggtgcc tagagaaggt ggcgcggggt aaactgggaa agtgatgtcg 300

tgtactggct ccgccttttt cccgagggtg ggggagaacc gtatataagt gcagtagtcg 360

ccgtgaacgt tctttttcgc aacgggtttg ccgccagaac acag 404

<210> 578

<211> 205

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 578

gtgatgcggt tttggcagta catcaatggg cgtggatagc ggtttgactc acggggattt 60

ccaagtctcc accccattga cgtcaatggg agtttgtttt ggcaccaaaa tcaacgggac 120

tttccaaaat gtcgtaacaa ctccgcccca ttgacgcaaa tgggcggtag gcgtgtacgg 180

tgggaggtct atataagcag agctc 205

<210> 579

<211> 674

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 579

tgtgagcaaa aggccagcaa aaggccagga accgtaaaaa ggccgcgttg ctggcgtttt 60

tccataggct ccgccccccct gacgagcatc acaaaaatcg acgctcaagt cagaggtggc 120

gaaacccgac aggactataa agataccagg cgtttccccc tggaagctcc ctcgtgcgct 180

ctcctgttcc gaccctgccg cttaccggat acctgtccgc ctttctccct tcgggaagcg 240

tggcgctttc tcatagctca cgctgtaggt atctcagttc ggtgtaggtc gttcgctcca 300

agctgggctg tgtgcacgaa ccccccgttc agcccgaccg ctgcgcctta tccggtaact 360

atcgtcttga gtccaacccg gtaagacacg acttatcgcc actggcagca gccactggta 420

acaggattag cagagcgagg tatgtaggcg gtgctacaga gttcttgaag tggtggccta 480

actacggcta cactagaaga acagtatttg gtatctgcgc tctgctgaag ccagttacct 540

tcggaaaaag agttggtagc tcttgatccg gcaaacaaac caccgctggt agcggtggtt 600

tttttgtttg caagcagcag attacgcgca gaaaaaaagg atctcaagaa gatcctttga 660

tcttttctac gggg 674

<210> 580

<211> 287

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 580

ctacagttga agtcggaagt ttacatacac ttaagttgga gtcattaaaa ctcgtttttc 60

aactactcca caaatttctt gttaacaaac aatagttttg gcaagtcagt taggacatct 120

actttgtgca tgacacaagt catttttcca acaattgttt acagacagat tatttcactt 180
ataattcact gtatcacaat tccagtgggt cagaagttta catacactaa gttgactgtg 240
cctttaaaca gcttggaaaa ttccagaaaa tgatgtcatg gctttag 287

<210> 581
<211> 299
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 581
gtggaaggct actcgaaatg tttgacccaa gttaaacaat ttaaaggcaa tgctaccaaa 60
tactaattga gtgtatgtta acttctgacc cactgggaat gtgatgaaag aaataaaagc 120

tgaaatgaat cattctctct actattattc tgatatttca cattcttaaa ataaagtggt 180
gatcctaact gaccttaaga cagggaatct ttactcggat taaatgtcag gaattgtgaa 240
aaagtgagtt taaatgtatt tggctaaggt gtatgtaaac ttccgacttc aactgtagg 299

<210> 582
<211> 186
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 582
gatgctacaa gtggcccact tctgagatgc gggctgcttc tggatgacac tgcttcccga 60
ggcatttcgc cctatctgca agtactatgg attactttgc tagtggtgta gatagggtga 120

aatgtttcgg caagtgcctc ctcgctggcc ccagggtacc acccggagca caggtttggt 180
gacctt 186

<210> 583
<211> 207
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 583

agggactggg cccacgggga ggcagcgtcc ccgaggcagc agcggcagcg gcggctcctc 60

tccccatggc cctgtcacaa cctcctagaa agagtactgg gctcagaccc tctttcaggc 120

cgttgtgaca gggacctggg gaccccggca ccggcaggcc ccaaggggtg aggtgagcgg 180

gcattgggac ctcccctccc tgtactc 207

<210> 584

<211> 210

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 584

aggagggtgg gggtggaggc aagcagagga cttcctgatc gcgtacccat ggctacagtc 60

tttcttcatg tgactcgtgg acttgtacta cacaaaagta ctgtgagaat atatgaagga 120

caggctttag tgtagtatgc gttcaattgt catcactggc atctttttg atcattgcac 180

catcatcaaa tgcattggga taaccatgac 210

<210> 585

<211> 210

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 585

ggtaagtcat gactccctac aatggacatg atcatagtag gtactataag gcacctagct 60

ataccctcct atagagagtt tgagtctatt gtagcaagtc tttcttttag ggcctaggac 120

tcttcccact ctcttccatc gcctaagctc taactcttcc ttgtagtaga aataagtcac 180

ttctaaggct gggaccctcc tagaccctaa 210

<210> 586

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 586

ttaggatgag ttgagatccc agtgatcttc tcgctaagag tttcctgcct gggcaaggag 60

gaaagatgct acaagtggcc cacttctgag atgcgggctg cttctggatg acactgcttc 120

ccgaggcatt tcgccctatc tgcaagtact atggattact ttgctagtgg tgtagatagg 180

gtgaaatgtt tcggcaagtg cctcctcgct ggccccaggg taccacccgg agcacaggtt 240

tggtgacctt cttcctcatc agggctttgt gccagcaaat gactccctca ccaaggaagc 300

aagagcctct gaatcccatc tgggctcttc ctgaacaccc ctatctcccc ctct 354

<210> 587

<211> 926

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 587

Pro Leu Leu Ala Leu Leu Ala Ala Leu Leu Leu Ala Ala Arg Gly Ala
1 5 10 15

Ala Ala Gln Glu Thr Glu Leu Ser Val Ser Ala Glu Leu Val Pro Thr
20 25 30

Ser Ser Trp Asn Ile Ser Ser Glu Leu Asn Lys Asp Ser Tyr Leu Thr
35 40 45

Leu Asp Glu Pro Met Asn Asn Ile Thr Thr Ser Leu Gly Gln Thr Ala
50 55 60

Glu Leu His Cys Lys Val Ser Gly Asn Pro Pro Pro Thr Ile Arg Trp
65 70 75 80

Phe Lys Asn Asp Ala Pro Val Val Gln Glu Pro Arg Arg Leu Ser Phe
85 90 95

Arg Ser Thr Ile Tyr Gly Ser Arg Leu Arg Ile Arg Asn Leu Asp Thr
100 105 110

Thr Asp Thr Gly Tyr Phe Gln Cys Val Ala Thr Asn Gly Lys Glu Val
115 120 125

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

Tyr Met Glu Ser Leu His Met Gln Gly Glu Ile Glu Asn Gln Ile Thr
180 185 190
Ala Ala Phe Thr Met Ile Gly Thr Ser Ser His Leu Ser Asp Lys Cys
195 200 205
Ser Gln Phe Ala Ile Pro Ser Leu Cys His Tyr Ala Phe Pro Tyr Cys
210 215 220
Asp Glu Thr Ser Ser Val Pro Lys Pro Arg Asp Leu Cys Arg Asp Glu
225 230 235 240

Cys Glu Ile Leu Glu Asn Val Leu Cys Gln Thr Glu Tyr Ile Phe Ala
245 250 255
Arg Ser Asn Pro Met Ile Leu Met Arg Leu Lys Leu Pro Asn Cys Glu
260 265 270
Asp Leu Pro Gln Pro Glu Ser Pro Glu Ala Ala Asn Cys Ile Arg Ile
275 280 285
Gly Ile Pro Met Ala Asp Pro Ile Asn Lys Asn His Lys Cys Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Gly Val Asp Tyr Arg Gly Thr Val Ser Val Thr Lys Ser Gly
305 310 315 320
Arg Gln Cys Gln Pro Trp Asn Ser Gln Tyr Pro His Thr His Thr Phe
325 330 335
Thr Ala Leu Arg Phe Pro Glu Leu Asn Gly Gly His Ser Tyr Cys Arg
340 345 350
Asn Pro Gly Asn Gln Lys Glu Ala Pro Trp Cys Phe Thr Leu Asp Glu
355 360 365

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

370 375 380

Ser Lys Glu Lys Asn Lys Met Glu Ile Leu Tyr Ile Leu Val Pro Ser

385 390 395 400

Val Ala Ile Pro Leu Ala Ile Ala Leu Leu Phe Phe Phe Ile Cys Val

405 410 415

Cys Arg Asn Asn Gln Lys Ser Ser Ser Ala Pro Val Gln Arg Gln Pro

420 425 430

Lys His Val Arg Gly Gln Asn Val Glu Met Ser Met Leu Asn Ala Tyr

435 440 445

Lys Pro Lys Ser Lys Ala Lys Glu Leu Pro Leu Ser Ala Val Arg Phe

450 455 460

Met Glu Glu Leu Gly Glu Cys Ala Phe Gly Lys Ile Tyr Lys Gly His

465 470 475 480

Leu Tyr Leu Pro Gly Met Asp His Ala Gln Leu Val Ala Ile Lys Thr

485 490 495

Leu Lys Asp Tyr Asn Asn Pro Gln Gln Trp Thr Glu Phe Gln Gln Glu

500 505 510

Ala Ser Leu Met Ala Glu Leu His His Pro Asn Ile Val Cys Leu Leu

515 520 525

Gly Ala Val Thr Gln Glu Gln Pro Val Cys Met Leu Phe Glu Tyr Ile

530 535 540

Asn Gln Gly Asp Leu His Glu Phe Leu Ile Met Arg Ser Pro His Ser

545 550 555 560

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

565 570 575

Asp His Gly Asp Phe Leu His Ile Ala Ile Gln Ile Ala Ala Gly Met

580 585 590

Glu Tyr Leu Ser Ser His Phe Phe Val His Lys Asp Leu Ala Ala Arg

595 600 605

Asn Ile Leu Ile Gly Glu Gln Leu His Val Lys Ile Ser Asp Leu Gly

610 615 620

Leu Ser Arg Glu Ile Tyr Ser Ala Asp Tyr Tyr Arg Val Gln Ser Lys
625 630 635 640
Ser Leu Leu Pro Ile Arg Trp Met Pro Pro Glu Ala Ile Met Tyr Gly
645 650 655
Lys Phe Ser Ser Asp Ser Asp Ile Trp Ser Phe Gly Val Val Leu Trp
660 665 670
Glu Ile Phe Ser Phe Gly Leu Gln Pro Tyr Tyr Gly Phe Ser Asn Gln
675 680 685

Glu Val Ile Glu Met Val Arg Lys Arg Gln Leu Leu Pro Cys Ser Glu
690 695 700
Asp Cys Pro Pro Arg Met Tyr Ser Leu Met Thr Glu Cys Trp Asn Glu
705 710 715 720
Ile Pro Ser Arg Arg Pro Arg Phe Lys Asp Ile His Val Arg Leu Arg
725 730 735
Ser Trp Glu Gly Leu Ser Ser His Thr Ser Ser Thr Thr Pro Ser Gly
740 745 750

Gly Asn Ala Thr Thr Gln Thr Thr Ser Leu Ser Ala Ser Pro Val Ser
755 760 765
Asn Leu Ser Asn Pro Arg Tyr Pro Asn Tyr Met Phe Pro Ser Gln Gly
770 775 780
Ile Thr Pro Gln Gly Gln Ile Ala Gly Phe Ile Gly Pro Pro Ile Pro
785 790 795 800
Gln Asn Gln Arg Phe Ile Pro Ile Asn Gly Tyr Pro Ile Pro Pro Gly
805 810 815

Tyr Ala Ala Phe Pro Ala Ala His Tyr Gln Pro Thr Gly Pro Pro Arg
820 825 830
Val Ile Gln His Cys Pro Pro Pro Lys Ser Arg Ser Pro Ser Ser Ala
835 840 845
Ser Gly Ser Thr Ser Thr Gly His Val Thr Ser Leu Pro Ser Ser Gly
850 855 860
Ser Asn Gln Glu Ala Asn Ile Pro Leu Leu Pro His Met Ser Ile Pro

865 870 875 880

Asn His Pro Gly Gly Met Gly Ile Thr Val Phe Gly Asn Lys Ser Gln
885 890 895
Lys Pro Tyr Lys Ile Asp Ser Lys Gln Ala Ser Leu Leu Gly Asp Ala
900 905 910
Asn Ile His Gly His Thr Glu Ser Met Ile Ser Ala Glu Leu
915 920 925

<210> 588

<211> 2811

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 588

atgcaccggc cgcgccgccg cgggacgcgc ccgccgctcc tggcgctgct ggccgcgctg 60
ctgctggccg cacgcggggc tgctgcccaa gaaacagagc tgtcagtcag tgctgaatta 120
gtgcctacct catcatggaa catctcaagt gaactcaaca aagattctta cctgaccctc 180
gatgaaccaa tgaataacat caccacgtct ctgggccaga cagcagaact gcactgcaaa 240
gtctctggga atccacctcc caccatccgc tggttcaaaa atgatgctcc tgtggtccag 300
gagccccgga ggctctcctt tcggtccacc atctatggct ctcggctgcg gattagaaac 360
ctcgacacca cagacacagg ctacttccag tgcgtggcaa caaacggcaa ggaggtggtt 420

tcttccactg gagtcttgtt tgtcaagttt ggcccccctc ccactgcaag tccaggatac 480
tcagatgagt atgaagaaga tggattctgt cagccataca gagggattgc atgtgcaaga 540
tttattggca accgcaccgt ctatatggag tctttgcaca tgcaagggga aatagaaaat 600
cagatcacag ctgccttcac tatgattggc acttccagtc acttatctga taagtgttct 660
cagttcgcca ttccttccct gtgccactat gccttcccgt actgcgatga aacttcatcc 720
gtcccaaagc cccgtgactt gtgtcgcgat gaatgtgaaa tcctggagaa tgtcctgtgt 780
caaacagagt acatttttgc aagatcaaat cccatgattc tgatgaggct gaaactgcca 840

aactgtgaag atctccccca gccagagagc ccagaagctg cgaactgtat ccggattgga 900
attcccatgg cagatcctat aaataaaaat cacaagtgtt ataacagcac aggtgtggac 960
taccggggga ccgtcagtgt gaccaaatca gggcgccagt gccagccatg gaattcccag 1020

tatccccaca cacacacttt caccgccctt cgtttcccag agctgaatgg aggccattcc 1080

tactgccgca acccagggaa tcaaaaggaa gctccctggt gcttcacctt ggatgaaaac 1140

tttaagtctg atctgtgtga catcccagcg tgcgattcaa aggattccaa ggagaagaat 1200

aaaatggaaa tcctgtacat actagtgcca agtgtggcca ttcccctggc cattgcttta 1260

ctcttcttct tcatttgcgt ctgtcggaat aaccagaagt catcgtcggc accagtccag 1320

aggcaaccaa aacacgtcag aggtcaaaat gtagagatgt caatgctgaa tgcatataaa 1380

cccaagagca aggctaaaga gctacctctt tctgctgtac gctttatgga agaattgggt 1440

gagtgtgcct ttggaaaaat ctataaaggc catctctatc tcccaggcat ggaccatgct 1500

cagctggttg ctatcaagac cttgaaagac tataacaacc cccagcaatg gacggaattt 1560

caacaagaag cctccctaat ggcagaactg caccacccca atattgtctg ccttctaggt 1620

gccgtcactc aggaacaacc tgtgtgcatg ctttttgagt atattaatca gggggatctc 1680

catgagttcc tcatcatgag atccccacac tctgatgttg gctgcagcag tgatgaagat 1740

gggactgtga aatccagcct ggaccacgga gattttctgc acattgcaat tcagattgca 1800

gctggcatgg aatacctgtc tagtcacttc tttgtccaca aggaccttgc agctcgcaat 1860

attttaatcg gagagcaact tcatgtaaag atttcagact tggggctttc cagagaaatt 1920

tactccgctg attactacag ggtccagagt aagtccttgc tgcccattcg ctggatgccc 1980

cctgaagcca tcatgtatgg caaattctct tctgattcag atatctggtc ctttggggtt 2040

gtcttgtggg agattttcag ttttggactc cagccatatt atggattcag taaccaggaa 2100

gtgattgaga tggtgagaaa acggcagctc ttaccatgct ctgaagactg cccacccaga 2160

atgtacagcc tcatgacaga gtgctggaat gagattcctt ctaggagacc aagatttaaa 2220

gatattcacg tccggcttcg gtcctgggag ggactctcaa gtcacacaag ctctactact 2280

ccttcagggg gaaatgccac cacacagaca acctccctca gtgccagccc agtgagtaat 2340

ctcagtaacc ccagatatcc taattacatg ttcccgagcc agggtattac accacagggc 2400

cagattgctg gtttcattgg cccgccaata cctcagaacc agcgattcat tcccatcaat 2460

ggatacccaa tacctcctgg atatgcagcg tttccagctg cccactacca gccaacaggt 2520

cctcccagag tgattcagca ctgcccacct cccaagagtc ggtccccaag cagtgccagt 2580

gggtcgacta gcactggcca tgtgactagc ttgccctcat caggatccaa tcaggaagca 2640

aatattcctt tactaccaca catgtcaatt ccaaatcatc ctggtggaat gggtatcacc 2700

gtttttggca acaaatctca aaaaccctac aaaattgact caaagcaagc atctttacta 2760

ggagacgcca atattcatgg acacaccgaa tctatgattt ctgcagaact g 2811

<210> 589

<211> 437

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 589

Met His Arg Pro Arg Arg Arg Gly Thr Arg Pro Pro Leu Leu Ala Leu
1 5 10 15
Leu Ala Ala Leu Leu Leu Ala Ala Arg Gly Ala Ala Ala Gln Glu Thr
20 25 30
Glu Leu Ser Val Ser Ala Glu Leu Val Pro Thr Ser Ser Trp Asn Ile
35 40 45
Ser Ser Glu Leu Asn Lys Asp Ser Tyr Leu Thr Leu Asp Glu Pro Met
50 55 60

Asn Asn Ile Thr Thr Ser Leu Gly Gln Thr Ala Glu Leu His Cys Lys
65 70 75 80
Val Ser Gly Asn Pro Pro Pro Thr Ile Arg Trp Phe Lys Asn Asp Ala
85 90 95
Pro Val Val Gln Glu Pro Arg Arg Leu Ser Phe Arg Ser Thr Ile Tyr
100 105 110
Gly Ser Arg Leu Arg Ile Arg Asn Leu Asp Thr Thr Asp Thr Gly Tyr
115 120 125

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

His Met Gln Gly Glu Ile Glu Asn Gln Ile Thr Ala Ala Phe Thr Met

195 200 205

Ile Gly Thr Ser Ser His Leu Ser Asp Lys Cys Ser Gln Phe Ala Ile

210 215 220

Pro Ser Leu Cys His Tyr Ala Phe Pro Tyr Cys Asp Glu Thr Ser Ser

225 230 235 240

Val Pro Lys Pro Arg Asp Leu Cys Arg Asp Glu Cys Glu Ile Leu Glu

245 250 255

Asn Val Leu Cys Gln Thr Glu Tyr Ile Phe Ala Arg Ser Asn Pro Met

260 265 270

Ile Leu Met Arg Leu Lys Leu Pro Asn Cys Glu Asp Leu Pro Gln Pro

275 280 285

Glu Ser Pro Glu Ala Ala Asn Cys Ile Arg Ile Gly Ile Pro Met Ala

290 295 300

Asp Pro Ile Asn Lys Asn His Lys Cys Tyr Asn Ser Thr Gly Val Asp

305 310 315 320

Tyr Arg Gly Thr Val Ser Val Thr Lys Ser Gly Arg Gln Cys Gln Pro

325 330 335

Trp Asn Ser Gln Tyr Pro His Thr His Thr Phe Thr Ala Leu Arg Phe

340 345 350

Pro Glu Leu Asn Gly Gly His Ser Tyr Cys Arg Asn Pro Gly Asn Gln

355 360 365

Lys Glu Ala Pro Trp Cys Phe Thr Leu Asp Glu Asn Phe Lys Ser Asp

370 375 380

Leu Cys Asp Ile Pro Ala Cys Asp Ser Lys Asp Ser Lys Glu Lys Asn

385 390 395 400

Lys Met Glu Ile Leu Tyr Ile Leu Val Pro Ser Val Ala Ile Pro Leu

405 410 415

Ala Ile Ala Leu Leu Phe Phe Phe Ile Cys Val Cys Arg Asn Asn Gln

420 425 430

Lys Ser Ser Ser Ala

435

<210> 590

<211> 1311

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 590

atgcaccggc cgcgccgccg cgggacgcgc ccgccgctcc tggcgctgct ggccgcgctg 60

ctgctggccg cacgcggggc tgctgcccaa gaaacagagc tgtcagtcag tgctgaatta 120

gtgcctacct catcatggaa catctcaagt gaactcaaca aagattctta cctgaccctc 180

gatgaaccaa tgaataacat caccacgtct ctgggccaga cagcagaact gcactgcaaa 240

gtctctggga atccacctcc caccatccgc tggttcaaaa atgatgctcc tgtggtccag 300

gagccccgga ggctctcctt tcggtccacc atctatggct ctcggctgcg gattagaaac 360

ctcgacacca cagacacagg ctacttccag tgcgtggcaa caaacggcaa ggaggtggtt 420

tcttccactg gagtcttgtt tgtcaagttt ggcccccctc ccactgcaag tccaggatac 480

tcagatgagt atgaagaaga tggattctgt cagccataca gagggattgc atgtgcaaga 540

tttattggca accgcaccgt ctatatggag tctttgcaca tgcaagggga aatagaaaat 600

cagatcacag ctgccttcac tatgattggc acttccagtc acttatctga taagtgttct 660

cagttcgcca ttccttccct gtgccactat gccttcccgt actgcgatga aacttcatcc 720

gtcccaaagc cccgtgactt gtgtcgcgat gaatgtgaaa tcctggagaa tgtcctgtgt 780

caaacagagt acatttttgc aagatcaaat cccatgattc tgatgaggct gaaactgcca 840

aactgtgaag atctccccca gccagagagc ccagaagctg cgaactgtat ccggattgga 900

attcccatgg cagatcctat aaataaaaat cacaagtgtt ataacagcac aggtgtggac 960

taccgggggga ccgtcagtgt gaccaaatca gggcgccagt gccagccatg gaattcccag 1020

tatccccaca cacacacttt caccgccctt cgtttcccag agctgaatgg aggccattcc 1080

tactgccgca acccagggaa tcaaaaggaa gctccctggt gcttcacctt ggatgaaaac 1140

tttaagtctg atctgtgtga catcccagcg tgcgattcaa aggattccaa ggagaagaat 1200

aaaatggaaa tcctgtacat actagtgcca agtgtggcca ttcccctggc cattgcttta 1260

ctcttcttct tcatttgcgt ctgtcggaat aaccagaagt catcgtcggc a 1311

<210> 591

<211> 654

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 591

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

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ile Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile
165 170 175

Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asn Ile Leu Tyr Leu Gln Met Ser
195 200 205

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gly Arg Tyr Asp

210 215 220

Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
225 230 235 240
Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
245 250 255
Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
260 265 270
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
275 280 285

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
290 295 300
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
305 310 315 320
Gln Phe Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
325 330 335
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
340 345 350

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
355 360 365
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
370 375 380
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
385 390 395 400
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
405 410 415

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
420 425 430
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
435 440 445
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
450 455 460

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Met Phe Trp Val Leu Val Val
465 470 475 480

Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe
485 490 495
Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser Asp
500 505 510
Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr
515 520 525
Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val
530 535 540

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
545 550 555 560
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
565 570 575
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
580 585 590
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
595 600 605

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
610 615 620
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
625 630 635 640
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650

<210> 592
<211> 1962
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 592

gacatcaaga tgacccagag ccccagctct atgtacgcca gcctgggcga gcgcgtgacc 60

atcacatgca aggccagccc cgacatcaac agctacctgt cctggttcca gcagaagccc 120

ggcaagagcc ccaagaccct gatctaccgg gccaaccggc tggtggacgg cgtgccaagc 180

agattttccg gcggaggcag cggccaggac tacagcctga ccatcaacag cctggaatac 240

gaggacatgg gcatctacta ctgcctgcag tacgacgagt tcccctacac cttcggaggc 300

ggcaccaagc tggaaatgaa gggcagcacc tccggcagcg gcaagcctgg cagcggcgag 360

ggcagcacca agggcgaagt gaagctggtg gaaagcggcg gaggcctggt gaaacctggc 420

ggcagcctga agctgagctg cgccgccagc ggcttcacct tcagcagcta cgccatgagc 480

tgggtccgac agatccccga gaagcggctg gaatgggtgg ccagcatcag caggggcggc 540

accacctact accccgacag cgtgaagggc cggttcacca tcagccggga caacgtgcgg 600

aacatcctgt acctgcagat gagcagcctg cggagcgagg acaccgccat gtactactgc 660

ggcagatacg actacgacgg ctactacgcc atggattact ggggccaggg caccagcgtg 720

accgtgtcta gcgagagcaa gtacggccct ccctgccccc cttgccctgc ccccgagttc 780

gagggcggac ccagcgtgtt cctgttcccc cccaagccca aggacaccct gatgatcagc 840

cggacccccg aggtgacctg tgtggtggtg gacgtgtccc aggaggaccc cgaggtccag 900

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cacaacgcca agaccaagcc ccgggaggag 960

cagttccaga gcacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 1020

aacggcaagg aatacaagtg taaggtgtcc aacaagggcc tgcccagcag catcgagaaa 1080

accatcagca aggccaaggg ccagcctcgg gagccccagg tgtacaccct gccccctagc 1140

caagaggaga tgaccaagaa tcaggtgtcc ctgacctgcc tggtgaaggg cttctacccc 1200

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1260

ccccctgtgc tggacagcga cggcagcttc ttcctgtaca gcaggctgac cgtggacaag 1320

agccggtggc aggagggcaa cgtctttagc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1380

cactacaccc agaagagcct gtccctgagc ctgggcaaga tgttctgggt gctggtcgtg 1440

gtgggtggcg tgctggcctg ctacagcctg ctggtgacag tggccttcat catcttttgg 1500

gtgaggagca agcggagcag aggcggccac agcgactaca tgaacatgac ccccggagg 1560

cctggcccca cccggaagca ctaccagccc tacgcccctc ccagggactt cgccgcctac 1620

cggagccggg tgaagttcag ccggagcgcc gacgcccctg cctaccagca gggccagaac 1680

cagctgtaca acgagctgaa cctgggccgg agggaggagt acgacgtgct ggacaagcgg 1740

agaggccggg accctgagat gggcggcaag ccccggagaa agaaccctca ggagggcctg 1800

tataacgaac tgcagaaaga caagatggcc gaggcctaca gcgagatcgg catgaagggc 1860

gagcggcgga ggggcaaggg ccacgacggc ctgtaccagg gcctgagcac cgccaccaag 1920

gatacctacg acgccctgca catgcaggcc ctgcccccca ga 1962

<210> 593

<211> 663

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 593

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

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ile Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile
165 170 175

Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190

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

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

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
355 360 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480
Gly Lys Met Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys
485 490 495
Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser
500 505 510

Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg
515 520 525
Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg
530 535 540
Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
545 550 555 560
Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
565 570 575

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
580 585 590
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
595 600 605
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
610 615 620
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
625 630 635 640

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
645 650 655
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
660

<210> 594

<211> 1989

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 594

gacatcaaga tgacccagag ccccagctct atgtacgcca gcctgggcga gcgcgtgacc 60

atcacatgca aggccagccc cgacatcaac agctacctgt cctggttcca gcagaagccc 120

ggcaagagcc ccaagaccct gatctaccgg gccaaccggc tggtggacgg cgtgccaagc 180

agattttccg gcggaggcag cggccaggac tacagcctga ccatcaacag cctggaatac 240

gaggacatgg gcatctacta ctgcctgcag tacgacgagt tcccctacac cttcggaggc 300

ggcaccaagc tggaaatgaa gggcagcacc agcggcagcg gcaagcctgg aagcggcgag 360

ggctccacca agggcgaagt gaagctggtg gaaagcggcg gaggcctggt gaaacctggc 420

ggcagcctga agctgagctg cgccgccagc ggcttcacct tcagcagcta cgccatgagc 480

tgggtccgac agatccccga gaagcggctg gaatgggtgg ccagcatcag caggggcggc 540

accacctact accccgacag cgtgaagggc cggttcacca tcagccggga caacgtgcgg 600

aacatcctgt acctgcagat gagcagcctg cggagcgagg acaccgccat gtactactgc 660

ggcagatacg actacgacgg ctactacgcc atggattact ggggccaggg caccagcgtg 720

accgtgtcta gccagggaac ctccgtgaca gtgtccagcg agtccaaata tggtccccca 780

tgcccaccat gcccagcacc tgagttcctg gggggaccat cagtcttcct gttccccccа 840

aaacccaagg acactctcat gatctcccgg acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac 900

gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat 960

aatgccaaga caaagccccg ggaggagcag ttcaatagca cctaccgggt ggtgtccgtg 1020

ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggaat acaagtgtaa ggtgtccaac 1080

aagggcctgc ccagcagcat cgagaaaacc atcagcaagg ccaagggcca gcctcgggag 1140

ccccaggtgt acaccctgcc ccctagccaa gaggagatga ccaagaatca ggtgtccctg 1200

acctgcctgg tgaagggctt ctaccccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc 1260

cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc cctgtgctgg acagcgacgg cagcttcttc 1320

ctgtacagca ggctgaccgt ggacaagagc cggtggcagg agggcaacgt ctttagctgc 1380

tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agagcctgtc cctgagcctg 1440

ggcaagatgt tctgggtgct ggtcgtggtg ggtggcgtgc tggcctgcta cagcctgctg 1500

gtgacagtgg ccttcatcat cttttgggtg aggagcaagc ggagcagagg cggccacagc 1560

gactacatga acatgacccc ccggaggcct ggccccaccc ggaagcacta ccagccctac 1620

gcccctccca gggacttcgc cgcctaccgg agccgggtga agttcagccg gagcgccgac 1680

gcccctgcct accagcaggg ccagaaccag ctgtacaacg agctgaacct gggccggagg 1740

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggccgggacc ctgagatggg cggcaagccc 1800

cggagaaaga accctcagga gggcctgtat aacgaactgc agaaagacaa gatggccgag 1860

gcctacagcg agatcggcat gaagggcgag cggcggaggg gcaagggcca cgacggcctg 1920

taccagggcc tgagcaccgc caccaaggat acctacgacg ccctgcacat gcaggccctg 1980

ccccccaga 1989

<210> 595

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 595

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

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys
130 135 140

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

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gly Arg Tyr Asp
210 215 220
Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
225 230 235 240
Thr Val Ser Ser Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
245 250 255
Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
260 265 270

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
275 280 285
Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
290 295 300
Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg
305 310 315 320
Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro
325 330 335

Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro
340 345 350
Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
355 360 365
Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly

435 440 445

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

450 455 460

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

465 470

<210> 596

<211> 1416

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 596

gacatcaaga tgacccagag ccccagctct atgtacgcca gcctgggcga gcgcgtgacc 60

atcacatgca aggccagccc cgacatcaac agctacctgt cctggttcca gcagaagccc 120

ggcaagagcc ccaagaccct gatctaccgg gccaaccggc tggtggacgg cgtgccaagc 180

agattttccg gcggaggcag cggccaggac tacagcctga ccatcaacag cctggaatac 240

gaggacatgg gcatctacta ctgcctgcag tacgacgagt tcccctacac cttcggaggc 300

ggcaccaagc tggaaatgaa gggcagcacc tccggcagcg gcaagcctgg cagcggcgag 360

ggcagcacca agggcgaagt gaagctggtg gaaagcggcg gaggcctggt gaaacctggc 420

ggcagcctga agctgagctg cgccgccagc ggcttcacct tcagcagcta cgccatgagc 480

tgggtccgac agatccccga gaagcggctg gaatgggtgg ccagcatcag caggggcggc 540

accacctact accccgacag cgtgaagggc cggttcacca tcagccggga caacgtgcgg 600

aacatcctgt acctgcagat gagcagcctg cggagcgagg acaccgccat gtactactgc 660

ggcagatacg actacgacgg ctactacgcc atggattact ggggccaggg caccagcgtg 720

accgtgtcta gcaagcccac caccaccct gcccctagac ctccaacccc agcccctaca 780

atcgccagcc agcccctgag cctgaggccc gaagcctgta gacctgccgc tggcggagcc 840

gtgcacacca gaggcctgga tttcgcctgc gacatctaca tctgggcccc tctggccggc 900

acctgtggcg tgctgctgct gagcctggtc atcaccctgt actgcaacca ccggaatagg 960

agcaagcgga gcagaggcgg ccacagcgac tacatgaaca tgaccccccg gaggcctggc 1020

cccacccgga agcactacca gccctacgcc cctcccaggg acttcgccgc ctaccggagc 1080

cgggtgaagt tcagccggag cgccgacgcc cctgcctacc agcagggcca gaaccagctg 1140

tacaacgagc tgaacctggg ccggagggag gagtacgacg tgctggacaa gcggagaggc 1200

cgggaccctg agatgggcgg caagccccgg agaaagaacc ctcaggaggg cctgtataac 1260

gaactgcaga aagacaagat ggccgaggcc tacagcgaga tcggcatgaa gggcgagcgg 1320

cggaggggca agggccacga cggcctgtac cagggcctga gcaccgccac caaggatacc 1380

tacgacgccc tgcacatgca ggccctgccc cccaga 1416

<210> 597

<211> 519

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 597

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

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

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

50 55 60

Gly Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys

115 120 125
Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
145 150 155 160
Trp Val Arg Gln Ile Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile
165 170 175
Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asn Ile Leu Tyr Leu Gln Met Ser
195 200 205
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gly Arg Tyr Asp
210 215 220
Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
225 230 235 240
Thr Val Ser Ser Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr

245 250 255
Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
260 265 270
Ser Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
275 280 285
Ala Ser Asp Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
290 295 300
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

305 310 315 320
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
325 330 335
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu

340 345 350

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser

355 360 365

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

370 375 380

Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg

385 390 395 400

Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp

405 410 415

Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

485 490 495

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

500 505 510

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

515

<210> 598

<211> 1557

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 598

gacatcaaga tgacccagag ccccagctct atgtacgcca gcctgggcga gcgcgtgacc 60

atcacatgca aggccagccc cgacatcaac agctacctgt cctggttcca gcagaagccc 120

ggcaagagcc ccaagaccct gatctaccgg gccaaccggc tggtggacgg cgtgccaagc 180

agattttccg gcggaggcag cggccaggac tacagcctga ccatcaacag cctggaatac 240

gaggacatgg gcatctacta ctgcctgcag tacgacgagt tcccctacac cttcggaggc 300

ggcaccaagc tggaaatgaa gggcagcacc tccggcagcg gcaagcctgg cagcggcgag 360

ggcagcacca agggcgaagt gaagctggtg gaaagcggcg gaggcctggt gaaacctggc 420

ggcagcctga agctgagctg cgccgccagc ggcttcacct tcagcagcta cgccatgagc 480

tgggtccgac agatccccga gaagcggctg gaatgggtgg ccagcatcag caggggcggc 540

accacctact accccgacag cgtgaagggc cggttcacca tcagccggga caacgtgcgg 600

aacatcctgt acctgcagat gagcagcctg cggagcgagg acaccgccat gtactactgc 660

ggcagatacg actacgacgg ctactacgcc atggattact ggggccaggg caccagcgtg 720

accgtgtcta gcaaacctac tacaactcct gccccccggc ctcctacacc agctcctact 780

atcgcctccc agccactcag tctcagaccc gaggcttcta ggccagcggc cggaggcgcg 840

gtccacaccc gcgggctgga ctttgcatcc gataagccca ccaccacccc tgcccctaga 900

cctccaaccc cagcccctac aatcgccagc cagcccctga gcctgaggcc cgaagcctgt 960

agacctgccg ctggcggagc cgtgcacacc agaggcctgg atttcgcctg cgacatctac 1020

atctgggccc ctctggccgg cacctgtggc gtgctgctgc tgagcctggt catcaccctg 1080

tactgcaacc accggaatag gagcaagcgg agcagaggcg gccacagcga ctacatgaac 1140

atgacccccc ggaggcctgg ccccacccgg aagcactacc agccctacgc ccctcccagg 1200

gacttcgccg cctaccggag ccgggtgaag ttcagccgga gcgccgacgc ccctgcctac 1260

cagcagggcc agaaccagct gtacaacgag ctgaacctgg gccggaggga ggagtacgac 1320

gtgctggaca agcggagagg ccgggaccct gagatgggcg gcaagccccg gagaaagaac 1380

cctcaggagg gcctgtataa cgaactgcag aaagacaaga tggccgaggc ctacagcgag 1440

atcggcatga agggcgagcg gcggaggggc aagggccacg acggcctgta ccagggcctg 1500

agcaccgcca ccaaggatac ctacgacgcc ctgcacatgc aggccctgcc ccccaga 1557

<210> 599

<211> 566

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 599

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

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

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

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

Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
225 230 235 240
Thr Val Ser Ser Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ala Ser Asp Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Asp Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

450 455 460

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu

465 470 475 480

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

485 490 495

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
500 505 510

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
515 520 525

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
530 535 540

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
545 550 555 560

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
565

<210> 600

<211> 1698

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 600

gacatcaaga tgacccagag ccccagctct atgtacgcca gcctgggcga gcgcgtgacc 60

atcacatgca aggccagccc cgacatcaac agctacctgt cctggttcca gcagaagccc 120

ggcaagagcc ccaagaccct gatctaccgg gccaaccggc tggtggacgg cgtgccaagc 180

agattttccg gcggaggcag cggccaggac tacagcctga ccatcaacag cctggaatac 240

gaggacatgg gcatctacta ctgcctgcag tacgacgagt tcccctacac cttcggaggc 300

ggcaccaagc tggaaatgaa gggcagcacc tccggcagcg gcaagcctgg cagcggcgag 360

ggcagcacca agggcgaagt gaagctggtg gaaagcggcg gaggcctggt gaaacctggc 420

ggcagcctga agctgagctg cgccgccagc ggcttcacct tcagcagcta cgccatgagc 480

tgggtccgac agatccccga gaagcggctg gaatgggtgg ccagcatcag caggggcggc 540

accacctact accccgacag cgtgaagggc cggttcacca tcagccggga caacgtgcgg 600

aacatcctgt acctgcagat gagcagcctg cggagcgagg acaccgccat gtactactgc 660

ggcagatacg actacgacgg ctactacgcc atggattact ggggccaggg caccagcgtg 720

accgtgtcta gcaagcctac caccaccccc gcacctcgtc ctccaacccc tgcacctacg 780

attgccagtc agcctctttc actgcggcct gaggccagca gaccagctgc cggcggtgcc 840

gtccatacaa gaggactgga cttcgcgtcc gataaaccta ctaccactcc agccccaagg 900

ccccaaccc cagcaccgac tatcgcatca cagcctttgt cactgcgtcc tgaagccagc 960

cggccagctg caggggggggc cgtccacaca aggggactcg actttgcgag tgataagccc 1020

accaccaccc ctgcccctag acctccaacc ccagccccta caatcgccag ccagcccctg 1080

agcctgaggc ccgaagcctg tagacctgcc gctggcggag ccgtgcacac cagaggcctg 1140

gatttcgcct gcgacatcta catctgggcc cctctggccg gcacctgtgg cgtgctgctg 1200

ctgagcctgg tcatcaccct gtactgcaac caccggaata ggagcaagcg gagcagaggc 1260

ggccacagcg actacatgaa catgaccccc cggaggcctg gccccacccg gaagcactac 1320

cagccctacg cccctcccag ggacttcgcc gcctaccgga gccgggtgaa gttcagccgg 1380

agcgccgacg cccctgccta ccagcagggc cagaaccagc tgtacaacga gctgaacctg 1440

ggccggaggg aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gccgggaccc tgagatgggc 1500

ggcaagcccc ggagaaagaa ccctcaggag ggcctgtata acgaactgca gaaagacaag 1560

atggccgagg cctacagcga gatcggcatg aagggcgagc ggcggagggg caagggccac 1620

gacggcctgt accagggcct gagcaccgcc accaaggata cctacgacgc cctgcacatg 1680

caggccctgc cccccaga 1698

<210> 601

<211> 613

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 601

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

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

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

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

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
260 265 270
Ser Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
275 280 285
Ala Ser Asp Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
290 295 300
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Ser
305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Asp Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Asp Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro

500 505 510

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
580 585 590

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
595 600 605

Ala Leu Pro Pro Arg
610

<210> 602

<211> 1839

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 602

gacatcaaga tgacccagag ccccagctct atgtacgcca gcctgggcga gcgcgtgacc 60

atcacatgca aggccagccc cgacatcaac agctacctgt cctggttcca gcagaagccc 120

ggcaagagcc ccaagaccct gatctaccgg gccaaccggc tggtggacgg cgtgccaagc 180

agattttccg gcggaggcag cggccaggac tacagcctga ccatcaacag cctggaatac 240

gaggacatgg gcatctacta ctgcctgcag tacgacgagt tcccctacac cttcggaggc 300

ggcaccaagc tggaaatgaa gggcagcacc tccggcagcg gcaagcctgg cagcggcgag 360

ggcagcacca agggcgaagt gaagctggtg gaaagcggcg gaggcctggt gaaacctggc 420

ggcagcctga agctgagctg cgccgccagc ggcttcacct tcagcagcta cgccatgagc 480

tgggtccgac agatccccga gaagcggctg gaatgggtgg ccagcatcag caggggcggc 540

accacctact accccgacag cgtgaagggc cggttcacca tcagccggga caacgtgcgg 600

aacatcctgt acctgcagat gagcagcctg cggagcgagg acaccgccat gtactactgc 660

ggcagatacg actacgacgg ctactacgcc atggattact ggggccaggg caccagcgtg 720

accgtgtcta gcaagcctac caccaccccc gcacctcgtc ctccaacccc tgcacctacg 780

attgccagtc agcctctttc actgcggcct gaggccagca gaccagctgc cggcggtgcc 840

gtccatacaa gaggactgga cttcgcgtcc gataaaccta ctaccactcc agccccaagg 900

cccccaaccc cagcaccgac tatcgcatca cagcctttgt cactgcgtcc tgaagccagc 960

cggccagctg caggggggcc cgtccacaca aggggactcg actttgcgag tgataaacct 1020

actacaactc ctgccccccg gcctcctaca ccagctccta ctatcgcctc ccagccactc 1080

agtctcagac ccgaggcttc taggccagcg gccggaggcg cggtccacac ccgcgggctg 1140

gactttgcat ccgataagcc caccaccacc cctgccccta gacctccaac cccagcccct 1200

acaatcgcca gccagcccct gagcctgagg cccgaagcct gtagacctgc cgctggcgga 1260

gccgtgcaca ccagaggcct ggatttcgcc tgcgacatct acatctgggc ccctctggcc 1320

ggcacctgtg gcgtgctgct gctgagcctg gtcatcaccc tgtactgcaa ccaccggaat 1380

aggagcaagc ggagcagagg cggccacagc gactacatga acatgacccc ccggaggcct 1440

ggccccaccc ggaagcacta ccagccctac gcccctccca gggacttcgc cgcctaccgg 1500

agccgggtga agttcagccg gagcgccgac gcccctgcct accagcaggg ccagaaccag 1560

ctgtacaacg agctgaacct gggccggagg gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga 1620

ggccgggacc ctgagatggg cggcaagccc cggagaaaga accctcagga gggcctgtat 1680

aacgaactgc agaaagacaa gatggccgag gcctacagcg agatcggcat gaagggcgag 1740

cggcggaggg gcaagggcca cgacggcctg taccagggcc tgagcaccgc caccaaggat 1800

acctacgacg ccctgcacat gcaggccctg cccccaga 1839

<210> 603

<211> 647

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 603

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

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

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

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

Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
225 230 235 240
Thr Val Ser Ser Lys Glu Ala Cys Pro Thr Gly Leu Tyr Thr His Ser
245 250 255
Gly Glu Cys Cys Lys Ala Cys Asn Leu Gly Glu Gly Val Ala Gln Pro
260 265 270
Cys Gly Ala Asn Gln Thr Val Cys Glu Pro Cys Leu Asp Ser Val Thr
275 280 285

Phe Ser Asp Val Val Ser Ala Thr Glu Pro Cys Lys Pro Cys Thr Glu
290 295 300
Cys Val Gly Leu Gln Ser Met Ser Ala Pro Cys Val Glu Ala Asp Asp
305 310 315 320
Ala Val Cys Arg Cys Ala Tyr Gly Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Thr Gly
325 330 335
Arg Cys Glu Ala Cys Arg Val Cys Glu Ala Gly Ser Gly Leu Val Phe

340 345 350

Ser Cys Gln Asp Lys Gln Asn Thr Val Cys Glu Glu Cys Pro Asp Gly
355 360 365
Thr Tyr Ser Asp Glu Ala Asn His Val Asp Pro Cys Leu Pro Cys Thr
370 375 380
Val Cys Glu Asp Thr Glu Arg Gln Leu Arg Glu Cys Thr Arg Trp Ala
385 390 395 400
Asp Ala Glu Cys Glu Glu Ile Pro Gly Arg Trp Ile Thr Arg Ser Thr
405 410 415

Pro Pro Glu Gly Ser Asp Ser Thr Ala Pro Ser Thr Gln Glu Pro Glu
420 425 430
Ala Pro Pro Glu Gln Asp Leu Ile Ala Ser Thr Val Ala Gly Val Val
435 440 445
Thr Thr Val Met Gly Ser Ser Gln Pro Val Val Thr Arg Gly Thr Thr
450 455 460
Asp Asn Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
465 470 475 480

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser
485 490 495
Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg
500 505 510
Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg
515 520 525
Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
530 535 540

Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
545 550 555 560
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
565 570 575
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
580 585 590

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
595 600 605

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
610 615 620
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
625 630 635 640
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645

<210> 604
<211> 1941
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 604
gacatcaaga tgacccagag ccccagctct atgtacgcca gcctgggcga gcgcgtgacc 60

atcacatgca aggccagccc cgacatcaac agctacctgt cctggttcca gcagaagccc 120
ggcaagagcc ccaagaccct gatctaccgg gccaaccggc tggtggacgg cgtgccaagc 180
agattttccg gcggaggcag cggccaggac tacagcctga ccatcaacag cctggaatac 240
gaggacatgg gcatctacta ctgcctgcag tacgacgagt tcccctacac cttcggaggc 300
ggcaccaagc tggaaatgaa gggcagcacc tccggcagcg gcaagcctgg cagcggcgag 360
ggcagcacca agggcgaagt gaagctggtg gaaagcggcg gaggcctggt gaaacctggc 420
ggcagcctga agctgagctg cgccgccagc ggcttcacct tcagcagcta cgccatgagc 480

tgggtccgac agatccccga gaagcggctg gaatgggtgg ccagcatcag caggggcggc 540
accacctact accccgacag cgtgaagggc cggttcacca tcagccggga caacgtgcgg 600
aacatcctgt acctgcagat gagcagcctg cggagcgagg acaccgccat gtactactgc 660
ggcagatacg actacgacgg ctactacgcc atggattact ggggccaggg caccagcgtg 720
accgtgtcta gcaaggaggc atgccccaca ggcctgtaca cacacagcgg tgagtgctgc 780
aaagcctgca acctgggcga gggtgtggcc cagccttgtg gagccaacca gaccgtgtgt 840
gagccctgcc tggacagcgt gacgttctcc gacgtggtga gcgcgaccga gccgtgcaag 900

ccgtgcaccg agtgcgtggg gctccagagc atgtcggcgc cgtgcgtgga ggccgacgac 960

gccgtgtgcc gctgcgccta cggctactac caggatgaga cgactgggcg ctgcgaggcg 1020

tgccgcgtgt gcgaggcggg ctcgggcctc gtgttctcct gccaggacaa gcagaacacc 1080

gtgtgcgagg agtgccccga cggcacgtat tccgacgagg ccaaccacgt ggacccgtgc 1140

ctgccctgca ccgtgtgcga ggacaccgag cgccagctcc gcgagtgcac acgctgggcc 1200

gacgccgagt gcgaggagat ccctggccgt tggattacac ggtccacacc cccagagggc 1260

tcggacagca cagcccccag cacccaggag cctgaggcac ctccagaaca agacctcata 1320

gccagcacgg tggcaggtgt ggtgaccaca gtgatgggca gctcccagcc cgtggtgacc 1380

cgaggcacca ccgacaacat ctacatctgg gcccctctgg ccggcacctg tggcgtgctg 1440

ctgctgagcc tggtcatcac cctgtactgc aaccaccgga ataggagcaa gcggagcaga 1500

ggcggccaca gcgactacat gaacatgacc ccccggaggc ctggccccac ccggaagcac 1560

taccagccct acgcccctcc cagggacttc gccgcctacc ggagccgggt gaagttcagc 1620

cggagcgccg acgcccctgc ctaccagcag ggccagaacc agctgtacaa cgagctgaac 1680

ctgggccgga gggaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggccggga ccctgagatg 1740

ggcggcaagc cccggagaaa gaaccctcag gagggcctgt ataacgaact gcagaaagac 1800

aagatggccg aggcctacag cgagatcggc atgaagggcg agcggcggag gggcaagggc 1860

cacgacggcc tgtaccaggg cctgagcacc gccaccaagg atacctacga cgccctgcac 1920

atgcaggccc tgccccccag a 1941

<210> 605

<211> 567

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 605

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ile Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asn Ile Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro

115 120 125

Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser

130 135 140

Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys

145 150 155 160

Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys

165 170 175

Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val

180 185 190

Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gln Asp Tyr

195 200 205

Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Glu Met Lys Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ala Ser Asp Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Asp Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

530 535 540

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

545 550 555 560

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

565

<210> 606

<211> 1701

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 606

gaagtgaagc tggtggaaag cggcggaggc ctggtgaaac ctggcggcag cctgaagctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgacagatc 120

cccgagaagc ggctggaatg ggtggccagc atcagcaggg gcggcaccac ctactacccc 180

gacagcgtga agggccggtt caccatcagc cgggacaacg tgcggaacat cctgtacctg 240

cagatgagca gcctgcggag cgaggacacc gccatgtact actgcggcag atacgactac 300

gacggctact acgccatgga ttactggggc cagggcacca gcgtgaccgt gtctagcggc 360

agcacctccg gcagcggcaa gcctggcagc ggcgagggca gcaccaaggg cgacatcaag 420

atgacccaga gccccagctc tatgtacgcc agcctgggcg agcgcgtgac catcacatgc 480

aaggccagcc ccgacatcaa cagctacctg tcctggttcc agcagaagcc cggcaagagc 540

cccaagaccc tgatctaccg ggccaaccgg ctggtggacg gcgtgccaag cagattttcc 600

ggcggaggca gcggccagga ctacagcctg accatcaaca gcctggaata cgaggacatg 660

ggcatctact actgcctgca gtacgacgag ttcccctaca ccttcggagg cggcaccaag 720

ctggaaatga agaagcctac caccaccccc gcacctcgtc ctccaacccc tgcacctacg 780

attgccagtc agcctctttc actgcggcct gaggccagca gaccagctgc cggcggtgcc 840

gtccatacaa gaggactgga cttcgcgtcc gataaaccta ctaccactcc agccccaagg 900

cccccaaccc cagcaccgac tatcgcatca cagcctttgt cactgcgtcc tgaagccagc 960

cggccagctg caggggggggc cgtccacaca aggggactcg actttgcgag tgataagccc 1020

accaccaccc ctgcccctag acctccaacc ccagccccta caatcgccag ccagcccctg 1080

agcctgaggc ccgaagcctg tagacctgcc gctggcggag ccgtgcacac cagaggcctg 1140

gatttcgcct gcgacatcta catctgggcc cctctggccg gcacctgtgg cgtgctgctg 1200

ctgagcctgg tcatcaccct gtactgcaac caccggaata agagaggccg gaagaaactg 1260

ctgtacatct tcaagcagcc cttcatgcgg cccgtgcaga ccacccagga agaggacggc 1320

tgcagctgcc ggttccccga ggaagaggaa ggcggctgcg aactgcgggt gaagttcagc 1380

cggagcgccg acgcccctgc ctaccagcag ggccagaacc agctgtacaa cgagctgaac 1440

ctgggccgga gggaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggccggga ccctgagatg 1500

ggcggcaagc cccggagaaa gaaccctcag gagggcctgt ataacgaact gcagaaagac 1560

aagatggccg aggcctacag cgagatcggc atgaagggcg agcggcggag gggcaagggc 1620

cacgacggcc tgtaccaggg cctgagcacc gccaccaagg atacctacga cgccctgcac 1680

atgcaggccc tgcccccag a 1701

<210> 607

<211> 656

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 607

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ile Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys
145 150 155 160
Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys

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

225 230 235 240
Leu Glu Met Lys Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
245 250 255
Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
260 265 270
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
275 280 285
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr

290 295 300
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
305 310 315 320
Gln Phe Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
325 330 335
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
340 345 350
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

355 360 365
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
370 375 380
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

385 390 395 400

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

405 410 415

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

420 425 430

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val

435 440 445

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

450 455 460

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Met Ile Tyr Ile Trp Ala Pro

465 470 475 480

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

485 490 495

Tyr Cys Asn His Arg Asn Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile

500 505 510

Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp

515 520 525

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

530 535 540

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650 655

<210> 608

<211> 1968

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 608

gaagtgaagc tggtggaaag cggcggaggc ctggtgaaac ctggcggcag cctgaagctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgacagatc 120

cccgagaagc ggctggaatg ggtggccagc atcagcaggg gcggcaccac ctactacccc 180

gacagcgtga agggccggtt caccatcagc cgggacaacg tgcggaacat cctgtacctg 240

cagatgagca gcctgcggag cgaggacacc gccatgtact actgcggcag atacgactac 300

gacggctact acgccatgga ttactggggc cagggcacca gcgtgaccgt gtctagcggc 360

agcacctccg gcagcggcaa gcctggcagc ggcgagggca gcaccaaggg cgacatcaag 420

atgacccaga gccccagctc tatgtacgcc agcctgggcg agcgcgtgac catcacatgc 480

aaggccagcc ccgacatcaa cagctacctg tcctggttcc agcagaagcc cggcaagagc 540

cccaagaccc tgatctaccg ggccaaccgg ctggtggacg gcgtgccaag cagattttcc 600

ggcggaggca gcggccagga ctacagcctg accatcaaca gcctggaata cgaggacatg 660

ggcatctact actgcctgca gtacgacgag ttcccctaca ccttcggagg cggcaccaag 720

ctggaaatga aggagagcaa gtacggccct ccctgccccc cttgccctgc ccccgagttc 780

gagggcggac ccagcgtgtt cctgttcccc cccaagccca aggacaccct gatgatcagc 840

cggacccccg aggtgacctg tgtggtggtg gacgtgtccc aggaggaccc cgaggtccag 900

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cacaacgcca agaccaagcc ccgggaggag 960

cagttccaga gcacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 1020

aacggcaagg aatacaagtg taaggtgtcc aacaagggcc tgcccagcag catcgagaaa 1080

accatcagca aggccaaggg ccagcctcgg gagccccagg tgtacaccct gccccctagc 1140

caagaggaga tgaccaagaa tcaggtgtcc ctgacctgcc tggtgaaggg cttctacccc 1200

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1260

ccccctgtgc tggacagcga cggcagcttc ttcctgtaca gcaggctgac cgtggacaag 1320

agccggtggc aggagggcaa cgtctttagc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1380

cactacaccc agaagagcct gtccctgagc ctgggcaaga tgatctacat ctgggcccct 1440

ctggccggca cctgtggcgt gctgctgctg agcctggtca tcaccctgta ctgcaaccac 1500

cggaataaga gaggccggaa gaaactgctg tacatcttca agcagccctt catgcggccc 1560

gtgcagacca cccaggaaga ggacggctgc agctgccggt tccccgagga agaggaaggc 1620

ggctgcgaac tgcgggtgaa gttcagccgg agcgccgacg cccctgccta ccagcagggc 1680

cagaaccagc tgtacaacga gctgaacctg ggccggaggg aggagtacga cgtgctggac 1740

aagcggagag gccgggaccc tgagatgggc ggcaagcccc ggagaaagaa ccctcaggag 1800

ggcctgtata acgaactgca gaaagacaag atggccgagg cctacagcga gatcggcatg 1860

aagggcgagc ggcggagggg caagggccac gacggcctgt accagggcct gagcaccgcc 1920

accaaggata cctacgacgc cctgcacatg caggccctgc cccccaga 1968

<210> 609

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 609

Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Tyr Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Tyr

65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
100 105

<210> 610

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 610

gacgtgcaga tcacccagag ccccagcagc ctgtatgcca gcctgggcga gagagtgacc 60

attacctgca aggccagccc cgacatcaac agctacctga gctggttcca gcagaagccc 120

ggcaagagcc ccaagaccct gatctaccgg gccaacagac tggtggatgg cgtgccccagc 180

agattcagcg gcggaggctc tggccaggac tacagcctga ccatcaactc cctggaatac 240

gaggacatgg gcatctacta ctgcctgcag tacgacgagt tcccctacac cttcggaggc 300

ggcaccaagc tggaaatgaa g 321

<210> 611

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 611

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ile Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 612

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 612

gaagtgaagc tggtggaatc tggcggcgga ctcgtgaagc ctggcggctc tctgaagctg 60

tcttgtgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt gcggcagatc 120

cccgagaagc ggctggaatg ggtggccagc atcagcagag gcggaaccac ctactacccc 180

gactctgtga agggccggtt caccatcagc cgggacaacg tgcggaacat cctgtacctg 240

cagatgagca gcctgcggag cgaggacacc gccatgtact actgtggcag atacgactac 300

gacggctact atgccatgga ttactggggc cagggcacca gcgtgaccgt gtcatct 357

<210> 613

<211> 566

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 613

Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80
Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125
Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
145 150 155 160
Trp Val Arg Gln Ile Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile
165 170 175

Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asn Ile Leu Tyr Leu Gln Met Ser
195 200 205
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gly Arg Tyr Asp
210 215 220
Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
225 230 235 240

Thr Val Ser Ser Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
245 250 255
Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
260 265 270
Ser Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
275 280 285
Ala Ser Asp Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Asp Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

450 455 460

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

565

<210> 614

<211> 1698

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 614

gacgtgcaga tcacccagag ccccagcagc ctgtatgcca gcctgggcga gagagtgacc 60

attacctgca aggccagccc cgacatcaac agctacctga gctggttcca gcagaagccc 120

ggcaagagcc ccaagaccct gatctaccgg gccaacagac tggtggatgg cgtgcccagc 180

agattcagcg gcggaggctc tggccaggac tacagcctga ccatcaactc cctggaatac 240

gaggacatgg gcatctacta ctgcctgcag tacgacgagt tcccctacac cttcggaggc 300

ggcaccaagc tggaaatgaa gggcagcaca agcggcagcg gcaagcctgg atctggcgag 360

ggaagcacca agggcgaagt gaagctggtg gaatctggcg gcggactcgt gaagcctggc 420

ggctctctga agctgtcttg tgccgccagc ggcttcacct tcagcagcta cgccatgagc 480

tgggtgcggc agatccccga gaagcggctg gaatgggtgg ccagcatcag cagaggcgga 540

accacctact accccgactc tgtgaagggc cggttcacca tcagccggga caacgtgcgg 600

aacatcctgt acctgcagat gagcagcctg cggagcgagg acaccgccat gtactactgt 660

ggcagatacg actacgacgg ctactatgcc atggattact ggggccaggg caccagcgtg 720

accgtgtcat ctaagcctac caccaccccc gcacctcgtc ctccaacccc tgcacctacg 780

attgccagtc agcctctttc actgcggcct gaggccagca gaccagctgc cggcggtgcc 840

gtccatacaa gaggactgga cttcgcgtcc gataaaccta ctaccactcc agccccaagg 900

cccccaaccc cagcaccgac tatcgcatca cagcctttgt cactgcgtcc tgaagccagc 960

cggccagctg caggggggcc cgtccacaca aggggactcg actttgcgag tgataagccc 1020

accaccaccc ctgcccctag acctccaacc ccagccccta caatcgccag ccagcccctg 1080

agcctgaggc ccgaagcctg tagacctgcc gctggcggag ccgtgcacac cagaggcctg 1140

gatttcgcct gcgacatcta catctgggcc cctctggccg gcacctgtgg cgtgctgctg 1200

ctgagcctgg tcatcaccct gtactgcaac caccggaata ggagcaagcg gagcagaggc 1260

ggccacagcg actacatgaa catgaccccc cggaggcctg gccccacccg gaagcactac 1320

cagccctacg cccctcccag ggacttcgcc gcctaccgga gccgggtgaa gttcagccgg 1380

agcgccgacg cccctgccta ccagcagggc cagaaccagc tgtacaacga gctgaacctg 1440

ggccggaggg aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gccgggaccc tgagatgggc 1500

ggcaagcccc ggagaaagaa ccctcaggag ggcctgtata acgaactgca gaaagacaag 1560

atggccgagg cctacagcga gatcggcatg aagggcgagc ggcggagggg caagggccac 1620

gacggcctgt accagggcct gagcaccgcc accaaggata cctacgacgc cctgcacatg 1680

caggccctgc cccccaga 1698

<210> 615

<211> 563

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 615

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

130 135 140

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

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

260 265 270
Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Ser Asp
275 280 285
Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
290 295 300
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Ser Arg Pro Ala
305 310 315 320
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Ser Asp Lys

325 330 335
Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
340 345 350
Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
355 360 365
Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
370 375 380
Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Pro Pro Arg

<210> 616

<211> 1689

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400>

616

gaagtgcagc tggtggagtc tggcggcggt ctggtgcagc ccggcggctc tctgcgcctc 60

tcctgtgcca cctctggttt tacattctcc tcctacgcta tgtcctggat gcggcaagcc 120

cccggcaagg gcctagagtg ggtcgcctca atcagcaggg gcgggacgac ttattatgcc 180

gattcagtta aggggagatt cacaatttcc gtggataaat ccaagaatac cttatacctc 240

cagatgaact ctctgcgggc cgaagatacg gccgtatatt attgtgggag gtatgactac 300

gacggatatt acgccatgga ttattggggg caggggacac ttgttacagt gagttccggt 360

ggtgggggggt ctggaggcgg gggcagtgga ggcggagggt ctgatataca gatgacacag 420

agcccttcaa gtttatctgc aagcgtcggc gatcgtgtta caataacttg caaggcatct 480

cccgacatca attcctacct caactggtat cagcagaagc ctgggaaggc tcctaagctg 540

cttatttaca gagcaaatcg cctggtggac ggcgtgccca gtcggttttc cgggtctggg 600

agcggaacgg attacacact gaccatctca agcctgcaac ccgaagactt cgctacatat 660

tactgccttc agtatgatga gttcccatat accttcggcg ctgggaccaa ggtggagata 720

aagaagccta ccaccacccc cgcacctcgt cctccaaccc ctgcacctac gattgccagt 780

cagcctcttt cactgcggcc tgaggccagc agaccagctg ccggcggtgc cgtccataca 840

agaggactgg acttcgcgtc cgataaacct actaccactc cagccccaag gccccccaacc 900

ccagcaccga ctatcgcatc acagcctttg tcactgcgtc ctgaagccag ccggccagct 960

gcaggggggg ccgtccacac aaggggactc gactttgcga gtgataagcc caccaccacc 1020

cctgccccta gacctccaac cccagcccct acaatcgcca gccagcccct gagcctgagg 1080

cccgaagcct gtagacctgc cgctggcgga gccgtgcaca ccagaggcct ggatttcgcc 1140

tgcgacatct acatctgggc ccctctggcc ggcacctgtg gcgtgctgct gctgagcctg 1200

gtcatcaccc tgtactgcaa ccaccggaat aggagcaagc ggagcagagg cggccacagc 1260

gactacatga acatgacccc ccggaggcct ggccccaccc ggaagcacta ccagccctac 1320

gcccctccca gggacttcgc cgcctaccgg agccgggtga agttcagccg gagcgccgac 1380

gcccctgcct accagcaggg ccagaaccag ctgtacaacg agctgaacct gggccggagg 1440

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggccgggacc ctgagatggg cggcaagccc 1500

cggagaaaga accctcagga gggcctgtat aacgaactgc agaaagacaa gatggccgag 1560

gcctacagcg agatcggcat gaagggcgag cggcggaggg gcaagggcca cgacggcctg 1620

taccagggcc tgagcaccgc caccaaggat acctacgacg ccctgcacat gcaggccctg 1680

ccccccaga 1689

<210> 617

<211> 563

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 617

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Arg Gly
165 170 175

Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
180 185 190

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
195 200 205

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly
210 215 220

Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

225 230 235 240

Ser Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Ser Asp Lys

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Pro Pro Arg

<210> 618

<211> 1692

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 618

gatattcaga tgacccagtc accttcgagt ctgagcgcat ccgtgggcga cagagtgacc 60

attacctgta aggccagccc ggacattaac agctacctat cgtggtatca gcaaaagcct 120

ggtaaggccc ctaaactcct tatctacagg gctaataggt tggtagacgg ggtgcctagc 180

cggttctctg gttccggcag cggtacggac tttactctga ccataagctc tctgcaacca 240

gaagacatcg caacatacta ctgtttacaa tacgacgaat ttccttatac ctttggccag 300

gggaccaagt tagagatcaa gggggggcggc ggaagtggtg gagggggaag tggtggagga 360

ggaagcgaag tgcaactggt cgagtctggg ggcggccttg tgcaacctgg aggcagcctt 420

cgactcagtt gcgccgcgtc tggttttacc ttctcctctt acgcgatgag ctgggttcgc 480

caggcccccg gcaagggact tgagtgggtt agttcgatct cccgcggagg caccacatat 540

tatcctgact cggttaaggg acgcttcact atctctaggg acaattcaaa gaacacactg 600

tatctccaaa tgaactcctt gcgggccgag gacactgctg tgtattattg cggacgatac 660

gactacgatg ggtattacgc catggattac tgggggcaag gtacactggt cactgtgagt 720

tcgaagccta ccaccacccc cgcacctcgt cctccaaccc ctgcacctac gattgccagt 780

cagcctcttt cactgcggcc tgaggccagc agaccagctg ccggcggtgc cgtccataca 840

agaggactgg acttcgcgtc cgataaacct actaccactc cagccccaag gcccccaacc 900

ccagcaccga ctatcgcatc acagcctttg tcactgcgtc ctgaagccag ccggccagct 960

gcaggggggg ccgtccacac aaggggactc gactttgcga gtgataagcc caccaccacc 1020

cctgccccta gacctccaac cccagcccct acaatcgcca gccagcccct gagcctgagg 1080

cccgaagcct gtagacctgc cgctggcgga gccgtgcaca ccagaggcct ggatttcgcc 1140

tgcgacatct acatctgggc ccctctggcc ggcacctgtg gcgtgctgct gctgagcctg 1200

gtcatcaccc tgtactgcaa ccaccggaat aggagcaagc ggagcagagg cggccacagc 1260

gactacatga acatgacccc ccggaggcct ggccccaccc ggaagcacta ccagccctac 1320

gcccctccca gggacttcgc cgcctaccgg agccgggtga agttcagccg gagcgccgac 1380

gcccctgcct accagcaggg ccagaaccag ctgtacaacg agctgaacct gggccggagg 1440

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggccgggacc ctgagatggg cggcaagccc 1500

cggagaaaga accctcagga gggcctgtat aacgaactgc agaaagacaa gatggccgag 1560

gcctacagcg agatcggcat gaagggcgag cggcggaggg gcaagggcca cgacggcctg 1620

taccagggcc tgagcaccgc caccaaggat acctacgacg ccctgcacat gcaggccctg 1680

ccccccagat ga 1692

<210> 619

<211> 563

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 619

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

130 135 140

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser

145 150 155 160

Pro Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val

180 185 190

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

195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln

210 215 220

Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

225 230 235 240

Lys Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr

290 295 300

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Ser Arg Pro Ala
305 310 315 320
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Ser Asp Lys

325 330 335
Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
340 345 350
Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
355 360 365
Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
370 375 380
Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu

385 390 395 400
Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg
405 410 415
Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro
420 425 430
Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
435 440 445
Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr

450 455 460
Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
465 470 475 480
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
485 490 495
Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
500 505 510
Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys

515 520 525
Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
530 535 540
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu

545 550 555 560

Pro Pro Arg

<210> 620

<211> 1689

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400>

620

gaggttcaac ttgtggaatc cggcggcggg ttagtccagc ccggcgggag cttgcggctg 60

tcctgcgccg cctctggatt cacttttagc tcctatgcta tgtcttgggt aaggcaggcc 120

cctggtaaag gactagagtg ggtggcctcg atctcccgtg gtggcactac atactacgcc 180

gactccgtta aaggccggtt taccatctcc cgtgacaact ctaaaaatac tttgtacctg 240

caaatgaact ccctgcgggc agaagacaca gccgtgtact attgcgggcg ttacgattac 300

gacggatatt acgcaatgga ctactggggc cagggcacac tggtcaccgt gagcagcggg 360

ggcggaggaa gtggaggagg cggtagtggt gggggaggaa gcgatataca aatgactcag 420

tcccctagta gccttagtgc tagtgtggga gacagagtga ccatcacctg caaagcatct 480

cctgatatca attcctacct taactggtat caacagaagc ctggcaaagc tccaaagctc 540

ctgatttatc gcgcgaacag attggtcgat ggggtccctt ccagattcag cggctcaggg 600

tcagggaccg atttcaccct cacaattagt tcacttcagc ccgaggacat cgccacgtat 660

tattgccttc agtacgatga gttcccttac acctttggcg ggggaactaa agtcgaaatt 720

aagaagccta ccaccacccc cgcacctcgt cctccaaccc ctgcacctac gattgccagt 780

cagcctcttt cactgcggcc tgaggccagc agaccagctg ccggcggtgc cgtccataca 840

agaggactgg acttcgcgtc cgataaacct actaccactc cagccccaag gccccccaacc 900

ccagcaccga ctatcgcatc acagcctttg tcactgcgtc ctgaagccag ccggccagct 960

gcaggggggg ccgtccacac aaggggactc gactttgcga gtgataagcc caccaccacc 1020

cctgccccta gacctccaac cccagcccct acaatcgcca gccagcccct gagcctgagg 1080

cccgaagcct gtagacctgc cgctggcgga gccgtgcaca ccagaggcct ggatttcgcc 1140

tgcgacatct acatctgggc ccctctggcc ggcacctgtg gcgtgctgct gctgagcctg 1200

gtcatcaccc tgtactgcaa ccaccggaat aggagcaagc ggagcagagg cggccacagc 1260

gactacatga acatgacccc ccggaggcct ggccccaccc ggaagcacta ccagccctac 1320

gcccctccca gggacttcgc cgcctaccgg agccgggtga agttcagccg gagcgccgac 1380

gcccctgcct accagcaggg ccagaaccag ctgtacaacg agctgaacct gggccggagg 1440

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggccgggacc ctgagatggg cggcaagccc 1500

cggagaaaga accctcagga gggcctgtat aacgaactgc agaaagacaa gatggccgag 1560

gcctacagcg agatcggcat gaagggcgag cggcggaggg gcaagggcca cgacggcctg 1620

taccagggcc tgagcaccgc caccaaggat acctacgacg ccctgcacat gcaggccctg 1680

ccccccaga 1689

<210> 621

<211> 563

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 621

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gly
85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

130 135 140

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser

145 150 155 160

Pro Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val

180 185 190

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

195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln

210 215 220

Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Ile

225 230 235 240

Lys Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Ser Asp Lys

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
385 390 395 400
Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg
405 410 415
Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro

420 425 430
Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
435 440 445
Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
450 455 460
Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
465 470 475 480
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met

485 490 495
Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
500 505 510
Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
515 520 525
Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
530 535 540
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu

545 550 555 560
Pro Pro Arg

<210> 622
<211> 1689
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 622
gaagtgcagc ttgtggagtc aggaggaggg ctagttcagc caggcggctc tctgagacta 60

tcttgtgctg cctccggctt cacatttagc tcttatgcaa tgtcctgggt ccgccaggcc 120

cctggtaaag gcctggaatg ggttgcttct atctctagag gcggaaccac ttactaccct 180

gattcagtga aggggagatt cacaattagt agggacaacg tgcggaacat cctctaccta 240

cagatgtcaa gtttacgcag tgaggacact gcgatgtatt actgcggtcg atacgattat 300

gatggatatt atgcaatgga ttattggggc cagggcactc tggtcacagt atcttccggc 360

ggcggtggtt ctggcggtgg tggaagcgga gggggggggt ccgacatcca gatgacccaa 420

tcaccatcga gtcttagtgc atccgttggg gatagagtga caatcacttg taaggcatcc 480

ccggacatca actcatatct taattggtat cagcaaaagc cgggcaaggc ccctaagctc 540

ctgatttata gggccaaccg ccttgtggat ggagtcccct cccgctttag tggaagcggc 600

tctggcacag actacaccct gactatcagc tccttgcagc ctgaggattt tgctacctac 660

tactgtcttc agtacgatga atttccatac actttcggtg ctgggacaaa agtggagatc 720

aaaaagccta ccaccacccc cgcacctcgt cctccaaccc ctgcacctac gattgccagt 780

cagcctcttt cactgcggcc tgaggccagc agaccagctg ccggcggtgc cgtccataca 840

agaggactgg acttcgcgtc cgataaacct actaccactc cagccccaag gcccccaacc 900

ccagcaccga ctatcgcatc acagcctttg tcactgcgtc ctgaagccag ccggccagct 960

gcaggggggg ccgtccacac aaggggactc gactttgcga gtgataagcc caccaccacc 1020

cctgccccta gacctccaac cccagcccct acaatcgcca gccagcccct gagcctgagg 1080

cccgaagcct gtagacctgc cgctggcgga gccgtgcaca ccagaggcct ggatttcgcc 1140

tgcgacatct acatctgggc ccctctggcc ggcacctgtg gcgtgctgct gctgagcctg 1200

gtcatcaccc tgtactgcaa ccaccggaat aggagcaagc ggagcagagg cggccacagc 1260

gactacatga acatgacccc ccggaggcct ggccccaccc ggaagcacta ccagccctac 1320

gcccctccca gggacttcgc cgcctaccgg agccgggtga agttcagccg gagcgccgac 1380

gcccctgcct accagcaggg ccagaaccag ctgtacaacg agctgaacct gggccggagg 1440

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggccgggacc ctgagatggg cggcaagccc 1500

cggagaaaga accctcagga gggcctgtat aacgaactgc agaaagacaa gatggccgag 1560

gcctacagcg agatcggcat gaagggcgag cggcggaggg gcaagggcca cgacggcctg 1620

taccagggcc tgagcaccgc caccaaggat acctacgacg ccctgcacat gcaggccctg 1680

ccccccaga 1689

<210> 623

<211> 563

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 623

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

130 135 140

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser

145 150 155 160

Pro Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val

180 185 190

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

195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln

210 215 220

Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Ile

225 230 235 240

Lys Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Ser Asp Lys

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr

450 455 460

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
465 470 475 480
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
485 490 495
Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
500 505 510
Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys

515 520 525
Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
530 535 540
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
545 550 555 560
Pro Pro Arg

<210> 624
<211> 1689
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400>
624
gaagtgcaac tggtcgagtc tgggggcggc cttgtgcaac ctggaggcag ccttcgactc 60
agttgcgccg cgtctggttt taccttctcc tcttacgcga tgagctgggt tcgccaggcc 120
cccggcaagg gacttgagtg ggttagttcg atctcccgcg gaggcaccac atattatcct 180
gactcggtta agggacgctt cactatctct agggacaatt caaagaacac actgtatctc 240
caaatgaact ccttgcgggc cgaggacact gctgtgtatt attgcggacg atacgactac 300
gatgggtatt acgccatgga ttactggggg caaggtacac tggtcactgt gagttcgggg 360
ggcggcggaa gtggtggagg gggaagtggt ggaggaggaa gcgatataca gatgacacag 420

agcccttcaa gtttatctgc aagcgtcggc gatcgtgtta caataacttg caaggcatct 480
cccgacatca attcctacct caactggtat cagcagaagc ctgggaaggc tcctaagctg 540
cttatttaca gagcaaatcg cctggtggac ggcgtgccca gtcggttttc cgggtctggg 600
agcggaacgg attacacact gaccatctca agcctgcaac ccgaagactt cgctacatat 660

tactgccttc agtatgatga gttcccatat accttcggcg ctgggaccaa ggtggagata 720

aagaagccta ccaccacccc cgcacctcgt cctccaaccc ctgcacctac gattgccagt 780

cagcctcttt cactgcggcc tgaggccagc agaccagctg ccggcggtgc cgtccataca 840

agaggactgg acttcgcgtc cgataaacct actaccactc cagccccaag gcccccaacc 900

ccagcaccga ctatcgcatc acagcctttg tcactgcgtc ctgaagccag ccggccagct 960

gcagggggggg ccgtccacac aaggggactc gactttgcga gtgataagcc caccaccacc 1020

cctgccccta gacctccaac cccagcccct acaatcgcca gccagcccct gagcctgagg 1080

cccgaagcct gtagacctgc cgctggcgga gccgtgcaca ccagaggcct ggatttcgcc 1140

tgcgacatct acatctgggc ccctctggcc ggcacctgtg gcgtgctgct gctgagcctg 1200

gtcatcaccc tgtactgcaa ccaccggaat aggagcaagc ggagcagagg cggccacagc 1260

gactacatga acatgacccc ccggaggcct ggccccaccc ggaagcacta ccagccctac 1320

gcccctccca gggacttcgc cgcctaccgg agccgggtga agttcagccg gagcgccgac 1380

gcccctgcct accagcaggg ccagaaccag ctgtacaacg agctgaacct gggccggagg 1440

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggccgggacc ctgagatggg cggcaagccc 1500

cggagaaaga accctcagga gggcctgtat aacgaactgc agaaagacaa gatggccgag 1560

gcctacagcg agatcggcat gaagggcgag cggcggaggg gcaagggcca cgacggcctg 1620

taccagggcc tgagcaccgc caccaaggat acctacgacg ccctgcacat gcaggccctg 1680

ccccccaga 1689

<210> 625

<211> 563

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 625

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

225 230 235 240
Lys Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
245 250 255
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Ser Arg Pro
260 265 270
Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Ser Asp
275 280 285
Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Ser Asp Lys

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Pro Pro Arg

<210> 626

<211> 1689

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 626

gaagtgcaac tggtcgagtc tgggggcggc cttgtgcaac ctggaggcag ccttcgactc 60

agttgcgccg cgtctggttt taccttctcc tcttacgcga tgagctgggt tcgccaggcc 120

cccggcaagg gacttgagtg ggttagttcg atctcccgcg gaggcaccac atattatcct 180

gactcggtta agggacgctt cactatctct agggacaatt caaagaacac actgtatctc 240

caaatgaact ccttgcgggc cgaggacact gctgtgtatt attgcggacg atacgactac 300

gatgggtatt acgccatgga ttactggggg caaggtacac tggtcactgt gagttcgggg 360

ggcggcggaa gtggtggagg gggaagtggt ggaggaggaa gcgatattca gatgacccag 420

tcgcccagca gtctctcggc ctcagtgggc gaccgggtca ctatcacttg caaagcaagt 480

cctgatataa actcctatct taattggtat cagcagaagc ccggcaaggc acctaaggtt 540

ctgatatatc gcgcaaatcg gctcgtggat ggagtaccca gccgattttc cggcagcggc 600

tcaggcactg actacacact gacaatcagc agcttgcagc ctgaagattt cgccacatac 660

tattgtctac agtacgacga gttcccttat acattcggcc aggggaccaa ggtcgagatc 720

aagaagccta ccaccacccc cgcacctcgt cctccaaccc ctgcacctac gattgccagt 780

cagcctcttt cactgcggcc tgaggccagc agaccagctg ccggcggtgc cgtccataca 840

agaggactgg acttcgcgtc cgataaacct actaccactc cagccccaag gccccccaacc 900

ccagcaccga ctatcgcatc acagcctttg tcactgcgtc ctgaagccag ccggccagct 960

gcaggggggg ccgtccacac aaggggactc gactttgcga gtgataagcc caccaccacc 1020

cctgccccta gacctccaac cccagcccct acaatcgcca gccagcccct gagcctgagg 1080

cccgaagcct gtagacctgc cgctggcgga gccgtgcaca ccagaggcct ggatttcgcc 1140

tgcgacatct acatctgggc ccctctggcc ggcacctgtg gcgtgctgct gctgagcctg 1200

gtcatcaccc tgtactgcaa ccaccggaat aggagcaagc ggagcagagg cggccacagc 1260

gactacatga acatgacccc ccggaggcct ggccccaccc ggaagcacta ccagccctac 1320

gcccctccca gggacttcgc cgcctaccgg agccgggtga agttcagccg gagcgccgac 1380

gcccctgcct accagcaggg ccagaaccag ctgtacaacg agctgaacct gggccggagg 1440

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggccgggacc ctgagatggg cggcaagccc 1500

cggagaaaga accctcagga gggcctgtat aacgaactgc agaaagacaa gatggccgag 1560

gcctacagcg agatcggcat gaagggcgag cggcggaggg gcaagggcca cgacggcctg 1620

taccagggcc tgagcaccgc caccaaggat acctacgacg ccctgcacat gcaggccctg 1680

ccccccaga 1689

<210> 627

<211> 563

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 627

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg

50 55 60

Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Glu Met Asn Asn Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

130 135 140

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser

145 150 155 160

Pro Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Asn Leu Glu Thr Gly Val

180 185 190

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

195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln

210 215 220

Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

225 230 235 240

Lys Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Ser Asp Lys

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Pro Pro Arg

<210> 628

<211> 1689

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400>

628

gaggttcaac tcgtggagtc tggaggcggg ctagtgcagc ctggcggctc cctgcgactg 60

tcttgcagcg catcaggctt tacattcagt tcttatgcca tgagctgggt gaggcaggtg 120

cccggcaagg gtctggtgtg gatcagctca atctccaggg gcgggactac atattacgcc 180

gattcggtca ggggtcgttt tatcattagc agggataatg ccaagaacac cttgtatttg 240

gagatgaaca acctaagagg cgaagacacc gctgtgtact attgtgcccg ttacgactac 300

gatgggtact acgccatgga ctattggggc cagggaacct tggtgactgt gtcaagtggc 360

gggggcggca gcggaggcgg tggcagcgga ggcggcggtt ctgatattca aatgacgcaa 420

agtcccagca gcctctccgc ctccgttgga gacagggtga ctattacatg ccaagccagc 480

cccgatatta atagctactt aaattggtat cagcagaaac ctgggaaggc acctaaactt 540

ctcatctacc gcgctaacaa tctggagacc ggcgtgccgt ctagattttc cggctctgga 600

tcagggaccg attttactct gacaattagt tccctgcaac ccgaagacat cgccacttat 660

tattgcctgc aatatgatga gtttccttac acatttggtc agggaactaa actagagatt 720

aagaagccta ccaccacccc cgcacctcgt cctccaaccc ctgcacctac gattgccagt 780

cagcctcttt cactgcggcc tgaggccagc agaccagctg ccggcggtgc cgtccataca 840

agaggactgg acttcgcgtc cgataaacct actaccactc cagccccaag gcccccaacc 900

ccagcaccga ctatcgcatc acagcctttg tcactgcgtc ctgaagccag ccggccagct 960

gcaggggggg ccgtccacac aaggggactc gactttgcga gtgataagcc caccaccacc 1020

cctgccccta gacctccaac cccagcccct acaatcgcca gccagcccct gagcctgagg 1080

cccgaagcct gtagacctgc cgctggcgga gccgtgcaca ccagaggcct ggatttcgcc 1140

tgcgacatct acatctgggc ccctctggcc ggcacctgtg gcgtgctgct gctgagcctg 1200

gtcatcaccc tgtactgcaa ccaccggaat aggagcaagc ggagcagagg cggccacagc 1260

gactacatga acatgacccc ccggaggcct ggccccaccc ggaagcacta ccagccctac 1320

gcccctccca gggacttcgc cgcctaccgg agccgggtga agttcagccg gagcgccgac 1380

gcccctgcct accagcaggg ccagaaccag ctgtacaacg agctgaacct gggccggagg 1440

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggccgggacc ctgagatggg cggcaagccc 1500

cggagaaaga accctcagga gggcctgtat aacgaactgc agaaagacaa gatggccgag 1560

gcctacagcg agatcggcat gaagggcgag cggcggaggg gcaagggcca cgacggcctg 1620

taccagggcc tgagcaccgc caccaaggat acctacgacg ccctgcacat gcaggccctg 1680

ccccccaga 1689

<210> 629

<211> 563

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 629

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Ile
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg
50 55 60

Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Glu Met Asn Asn Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
130 135 140

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

Pro Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val
180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln

210 215 220

Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Ile

225 230 235 240

Lys Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Ser Asp Lys

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Pro Pro Arg

<210> 630

<211> 1689

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 630

gaggttcaac tcgtggagtc tggaggcggg ctagtgcagc ctggcggctc cctgcgactg 60

tcttgcagcg catcaggctt tacattcagt tcttatgcca tgagctgggt gaggcaggtg 120

cccggcaagg gtctggtgtg gatcagctca atctccaggg gcgggactac atattacgcc 180

gattcggtca ggggtcgttt tatcattagc agggataatg ccaagaacac cttgtatttg 240

gagatgaaca acctaagagg cgaagacacc gctgtgtact attgtgcccg ttacgactac 300

gatgggtact acgccatgga ctattggggc cagggaacct tggtgactgt gtcaagtggc 360

gggggcggca gcggaggcgg tggcagcgga ggcggcggtt ctgatataca gatgacacag 420

agcccttcaa gtttatctgc aagcgtcggc gatcgtgtta caataacttg caaggcatct 480

cccgacatca attcctacct caactggtat cagcagaagc ctgggaaggc tcctaagctg 540

cttatttaca gagcaaatcg cctggtggac ggcgtgccca gtcggttttc cgggtctggg 600

agcggaacgg attacacact gaccatctca agcctgcaac ccgaagactt cgctacatat 660

tactgccttc agtatgatga gttcccatat accttcggcg ctgggaccaa ggtggagata 720

aagaagccta ccaccacccc cgcacctcgt cctccaaccc ctgcacctac gattgccagt 780

cagcctcttt cactgcggcc tgaggccagc agaccagctg ccggcggtgc cgtccataca 840

agaggactgg acttcgcgtc cgataaacct actaccactc cagccccaag gcccccaacc 900

ccagcaccga ctatcgcatc acagcctttg tcactgcgtc ctgaagccag ccggccagct 960

gcaggggggg ccgtccacac aaggggactc gactttgcga gtgataagcc caccaccacc 1020

cctgccccta gacctccaac cccagcccct acaatcgcca gccagcccct gagcctgagg 1080

cccgaagcct gtagacctgc cgctggcgga gccgtgcaca ccagaggcct ggatttcgcc 1140

tgcgacatct acatctgggc ccctctggcc ggcacctgtg gcgtgctgct gctgagcctg 1200

gtcatcaccc tgtactgcaa ccaccggaat aggagcaagc ggagcagagg cggccacagc 1260

gactacatga acatgacccc ccggaggcct ggccccaccc ggaagcacta ccagccctac 1320

gcccctccca gggacttcgc cgcctaccgg agccgggtga agttcagccg gagcgccgac 1380

gcccctgcct accagcaggg ccagaaccag ctgtacaacg agctgaacct gggccggagg 1440

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggccgggacc ctgagatggg cggcaagccc 1500

cggagaaaga accctcagga gggcctgtat aacgaactgc agaaagacaa gatggccgag 1560

gcctacagcg agatcggcat gaagggcgag cggcggaggg gcaagggcca cgacggcctg 1620

taccagggcc tgagcaccgc caccaaggat acctacgacg ccctgcacat gcaggccctg 1680

ccccccaga 1689

<210> 631

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 631

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10

<210> 632

<211> 86

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 632

Gly Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Ala Pro Pro Thr Asp Val Ser Leu
1 5 10 15

Gly Asp Glu Leu His Leu Asp Gly Glu Asp Val Ala Met Ala His Ala
20 25 30

Asp Ala Leu Asp Asp Phe Asp Leu Asp Met Leu Gly Asp Gly Asp Ser
35 40 45

Pro Gly Pro Gly Phe Thr Pro His Asp Ser Ala Pro Tyr Gly Ala Leu
50 55 60

Asp Met Ala Asp Phe Glu Phe Glu Gln Met Phe Thr Asp Ala Leu Gly
65 70 75 80

Ile Asp Glu Tyr Gly Gly
85

<210> 633

<211> 258

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 633

ggccccaaga agaaaaggaa ggtggccccc cccaccgacg tgagcctggg cgacgagctg 60

cacctggacg gcgaggacgt ggccatggcc cacgccgacg ccctggacga cttcgacctg 120

gacatgctgg gcgacggcga cagccccggc cccggcttca ccccccacga cagcgccccc 180

tacggcgccc tggacatggc cgacttcgag ttcgagcaga tgttcaccga cgccctgggc 240

atcgacgagt acggcggc 258

<210> 634

<211> 235

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 634

Glu Met Pro Val Asp Arg Ile Leu Glu Ala Glu Leu Ala Val Glu Gln

1 5 10 15

Lys Ser Asp Gln Gly Val Glu Gly Pro Gly Gly Thr Gly Gly Ser Gly

20 25 30

Ser Ser Pro Asn Asp Pro Val Thr Asn Ile Cys Gln Ala Ala Asp Lys

35 40 45

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

50 55 60

Ser Leu Pro Leu Asp Asp Gln Val Ile Leu Leu Arg Ala Gly Trp Asn

65 70 75 80

Glu Leu Leu Ile Ala Ser Phe Ser His Arg Ser Ile Asp Val Arg Asp

85 90 95

Gly Ile Leu Leu Ala Thr Gly Leu His Val His Arg Asn Ser Ala His

100 105 110

Ser Ala Gly Val Gly Ala Ile Phe Asp Arg Val Leu Thr Glu Leu Val

115 120 125

Ser Lys Met Arg Asp Met Arg Met Asp Lys Thr Glu Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Arg Ala Ile Ile Leu Phe Asn Pro Glu Val Arg Gly Leu Lys Ser Ala

145 150 155 160

Gln Glu Val Glu Leu Leu Arg Glu Lys Val Tyr Ala Ala Leu Glu Glu

165 170 175

Tyr Thr Arg Thr Thr His Pro Asp Glu Pro Gly Arg Phe Ala Lys Leu

180 185 190

Leu Leu Arg Leu Pro Ser Leu Arg Ser Ile Gly Leu Lys Cys Leu Glu

195 200 205

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

210 215 220

Leu Met Glu Met Leu Glu Ser Pro Ser Asp Ser

225 230 235

<210> 635

<211> 705

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 635

gagatgcccg tggacaggat tctggaggcc gaactcgccg tggagcagaa aagcgaccag 60

ggcgtggagg gccccggcgg aaccggcggc agcggcagca gccccaacga ccccgtgacc 120

aacatctgcc aggccgccga caagcagctg ttcaccctgg tggagtgggc caagaggatt 180

ccccacttca gcagcctgcc cctggacgac caggtgatcc tgctgagggc cggatggaac 240

gagctgctga tcgccagctt cagccacagg agcatcgacg tgagggacgg catcctgctg 300

gccaccggcc tgcacgtcca taggaacagc gcccacagcg ccggagtggg cgccatcttc 360

gacagggtgc tgaccgagct ggtgagcaag atgagggaca tgaggatgga caagaccgag 420

ctgggctgcc tgagggccat catcctgttc aaccccgagg tgaggggcct gaaaagcgcc 480

caggaggtgg agctgctgag ggagaaggtg tacgccgccc tggaggagta caccaggacc 540

acccaccccg acgagcccgg cagattcgcc aagctgctgc tgaggctgcc cagcctgagg 600

agcatcggcc tgaagtgcct ggagcacctg ttcttcttca ggctgatcgg cgacgtgccc 660

atcgacacct tcctgatgga gatgctggag agccccagcg acagc 705

<210> 636

<211> 323

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 636

Gly Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Ala Pro Pro Thr Asp Val Ser Leu

1 5 10 15

Gly Asp Glu Leu His Leu Asp Gly Glu Asp Val Ala Met Ala His Ala

20 25 30

Asp Ala Leu Asp Asp Phe Asp Leu Asp Met Leu Gly Asp Gly Asp Ser

35 40 45

Pro Gly Pro Gly Phe Thr Pro His Asp Ser Ala Pro Tyr Gly Ala Leu

50 55 60

Asp Met Ala Asp Phe Glu Phe Glu Gln Met Phe Thr Asp Ala Leu Gly

65 70 75 80

Ile Asp Glu Tyr Gly Gly Glu Phe Glu Met Pro Val Asp Arg Ile Leu

85 90 95

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

100 105 110

Pro Gly Gly Thr Gly Gly Ser Gly Ser Ser Pro Asn Asp Pro Val Thr

115 120 125

Asn Ile Cys Gln Ala Ala Asp Lys Gln Leu Phe Thr Leu Val Glu Trp

130 135 140

Ala Lys Arg Ile Pro His Phe Ser Ser Leu Pro Leu Asp Asp Gln Val

145 150 155 160

Ile Leu Leu Arg Ala Gly Trp Asn Glu Leu Leu Ile Ala Ser Phe Ser

165 170 175

His Arg Ser Ile Asp Val Arg Asp Gly Ile Leu Leu Ala Thr Gly Leu

180 185 190

His Val His Arg Asn Ser Ala His Ser Ala Gly Val Gly Ala Ile Phe

195 200 205

Asp Arg Val Leu Thr Glu Leu Val Ser Lys Met Arg Asp Met Arg Met

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Val Arg Gly Leu Lys Ser Ala Gln Glu Val Glu Leu Leu Arg Glu

245 250 255

Lys Val Tyr Ala Ala Leu Glu Glu Tyr Thr Arg Thr Thr His Pro Asp

260 265 270

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

275 280 285

Ser Ile Gly Leu Lys Cys Leu Glu His Leu Phe Phe Phe Arg Leu Ile
290 295 300
Gly Asp Val Pro Ile Asp Thr Phe Leu Met Glu Met Leu Glu Ser Pro
305 310 315 320
Ser Asp Ser

<210> 637
<211> 969

<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 637
ggccccaaga agaaaaggaa ggtggccccc cccaccgacg tgagcctggg cgacgagctg 60
cacctggacg gcgaggacgt ggccatggcc cacgccgacg ccctggacga cttcgacctg 120
gacatgctgg gcgacggcga cagccccggc cccggcttca ccccccacga cagcgccccc 180
tacggcgccc tggacatggc cgacttcgag ttcgagcaga tgttcaccga cgccctgggc 240
atcgacgagt acggcggcga attcgagatg cccgtggaca ggattctgga ggccgaactc 300

gccgtggagc agaaaagcga ccagggcgtg gagggccccg gcggaaccgg cggcagcggc 360
agcagcccca acgaccccgt gaccaacatc tgccaggccg ccgacaagca gctgttcacc 420
ctggtggagt gggccaagag gattccccac ttcagcagcc tgcccctgga cgaccaggtg 480
atcctgctga gggccggatg gaacgagctg ctgatcgcca gcttcagcca caggagcatc 540
gacgtgaggg acggcatcct gctggccacc ggcctgcacg tccataggaa cagcgcccac 600
agcgccggag tgggcgccat cttcgacagg gtgctgaccg agctggtgag caagatgagg 660
gacatgagga tggacaagac cgagctgggc tgcctgaggg ccatcatcct gttcaacccc 720

gaggtgaggg gcctgaaaag cgcccaggag gtggagctgc tgagggagaa ggtgtacgcc 780
gccctggagg agtacaccag gaccacccac cccgacgagc ccggcagatt cgccaagctg 840
ctgctgaggc tgcccagcct gaggagcatc ggcctgaagt gcctggagca cctgttcttc 900
ttcaggctga tcggcgacgt gcccatcgac accttcctga tggagatgct ggagagcccc 960
agcgacagc 969
<210> 638
<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 638

Met Lys Leu Leu Ser Ser Ile Glu Gln Ala Cys Asp Ile Cys Arg Leu
1 5 10 15

Lys Lys Leu Lys Cys Ser Lys Glu Lys Pro Lys Cys Ala Lys Cys Leu
20 25 30

Lys Asn Asn Trp Glu Cys Arg Tyr Ser Pro Lys Thr Lys Arg Ser Pro
35 40 45

Leu Thr Arg Ala His Leu Thr Glu Val Glu Ser Arg Leu Glu Arg Leu
50 55 60

Glu Gln Leu Phe Leu Leu Ile Phe Pro Arg Glu Asp Leu Asp Met Ile
65 70 75 80

Leu Lys Met Asp Ser Leu Gln Asp Ile Lys Ala Leu Leu Thr Gly Leu
85 90 95

Phe Val Gln Asp Asn Val Asn Lys Asp Ala Val Thr Asp Arg Leu Ala
100 105 110

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

Ala Thr Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ser Asn Lys Gly Gln Arg Gln Leu
130 135 140

Thr Val Ser Pro Glu Phe
145 150

<210> 639

<211> 450

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 639

atgaagctgc tgagcagcat cgagcaggct tgcgacatct gcaggctgaa gaagctgaag 60

tgcagcaagg agaagcccaa gtgcgccaag tgcctgaaga acaactggga gtgcagatac 120

agccccaaga ccaagaggag ccccctgacc agggcccacc tgaccgaggt ggagagcagg 180

ctggagaggc tggagcagct gttcctgctg atcttcccca gggaggacct ggacatgatc 240

ctgaagatgg acagcctgca agacatcaag gccctgctga ccggcctgtt cgtgcaggac 300

aacgtgaaca aggacgccgt gaccgacagg ctggccagcg tggagaccga catgcccctg 360

accctgaggc agcacaggat cagcgccacc agcagcagcg aggagagcag caacaagggc 420

cagaggcagc tgaccgtgag ccccgagttt 450

<210> 640

<211> 336

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 640

Ile Arg Pro Glu Cys Val Val Pro Glu Thr Gln Cys Ala Met Lys Arg
1 5 10 15

Lys Glu Lys Lys Ala Gln Lys Glu Lys Asp Lys Leu Pro Val Ser Thr
20 25 30

Thr Thr Val Asp Asp His Met Pro Pro Ile Met Gln Cys Glu Pro Pro
35 40 45

Pro Pro Glu Ala Ala Arg Ile His Glu Val Val Pro Arg Phe Leu Ser
50 55 60

Asp Lys Leu Leu Val Thr Asn Arg Gln Lys Asn Ile Pro Gln Leu Thr
65 70 75 80

Ala Asn Gln Gln Phe Leu Ile Ala Arg Leu Ile Trp Tyr Gln Asp Gly
85 90 95

Tyr Glu Gln Pro Ser Asp Glu Asp Leu Lys Arg Ile Thr Gln Thr Trp
100 105 110

Gln Gln Ala Asp Asp Glu Asn Glu Glu Ser Asp Thr Pro Phe Arg Gln
115 120 125

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

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

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

Met Ser His Thr Gln Pro Pro Pro Ile Leu Glu Ser Pro Thr Asn Leu
325 330 335

<210> 641
<211> 1008
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 641

atcaggcccg agtgcgtggt gcccgagacc cagtgcgcca tgaaaaggaa ggagaagaag 60

gcccagaagg agaaggacaa gctgcccgtg agcaccacca ccgtcgatga ccacatgccc 120

cccatcatgc agtgcgagcc ccccccccc gaggccgcca ggattcacga ggtcgtgccc 180

aggttcctga gcgacaagct gctggtgacc aacaggcaga agaacatccc ccagctgacc 240

gccaaccagc agttcctgat cgccaggctg atctggtatc aggacggcta cgagcagccc 300

agcgacgagg acctgaaaag gatcacccag acctggcagc aggccgacga cgagaacgag 360

gagagcgaca ccccttcag gcagatcacc gagatgacca tcctgaccgt gcagctgatc 420

gtggagttcg ccaagggcct gcccggattc gccaagatca gccagcccga ccagatcacc 480

ctgctgaagg cttgcagcag cgaggtgatg atgctgaggg tggccaggag gtacgacgcc 540

gccagcgaca gcatcctgtt cgccaacaac caggcttaca ccagggacaa ctacaggaag 600

gctggcatgg ccgaggtgat cgaggacctc ctgcacttct gcagatgtat gtacagcatg 660

gccctggaca acatccacta cgccctgctg accgccgtgg tgatcttcag cgacaggccc 720

ggcctggagc agccccagct ggtggaggag atccagaggt actacctgaa caccctgagg 780

atctacatcc tgaaccagct gagcggcagc gccaggagca gcgtgatcta cggcaagatc 840

ctgagcatcc tgagcgagct gaggaccctg ggaatgcaga acagcaatat gtgtatcagc 900

ctgaagctga agaacaggaa gctgcccccc ttcctggagg agatttggga cgtggccgac 960

atgagccaca cccagccccc ccccatcctg gagagcccca ccaacctg 1008

<210> 642

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 642

Arg Pro Glu Cys Val Val Pro Glu Thr Gln Cys Ala Met Lys Arg Lys
1 5 10 15

Glu Lys Lys Ala Gln Lys Glu Lys Asp Lys Leu Pro Val Ser Thr Thr
20 25 30

Thr Val Asp Asp His Met Pro Pro Ile Met Gln Cys Glu Pro Pro Pro
35 40 45

Pro Glu Ala Ala Arg Ile His Glu Val Val Pro Arg Phe Leu Ser Asp
50 55 60

Lys Leu Leu Val Thr Asn Arg Gln Lys Asn Ile Pro Gln Leu Thr Ala
65 70 75 80

Asn Gln Gln Phe Leu Ile Ala Arg Leu Ile Trp Tyr Gln Asp Gly Tyr
85 90 95

Glu Gln Pro Ser Asp Glu Asp Leu Lys Arg Ile Thr Gln Thr Trp Gln
100 105 110

Gln Ala Asp Asp Glu Asn Glu Glu Ser Asp Thr Pro Phe Arg Gln Ile
115 120 125

Thr Glu Met Thr Ile Leu Thr Val Gln Leu Ile Val Glu Phe Ala Lys
130 135 140

Gly Leu Pro Gly Phe Ala Lys Ile Ser Gln Pro Asp Gln Ile Thr Leu
145 150 155 160

Leu Lys Ala Cys Ser Ser Glu Val Met Met Leu Arg Val Ala Arg Arg
165 170 175

Tyr Asp Ala Ala Ser Asp Ser Ile Leu Phe Ala Asn Asn Gln Ala Tyr
180 185 190

Thr Arg Asp Asn Tyr Arg Lys Ala Gly Met Ala Glu Val Ile Glu Asp
195 200 205

Leu Leu His Phe Cys Arg Cys Met Tyr Ser Met Ala Leu Asp Asn Ile
210 215 220

His Tyr Ala Leu Leu Thr Ala Val Val Ile Phe Ser Asp Arg Pro Gly
225 230 235 240

Leu Glu Gln Pro Gln Leu Val Glu Glu Ile Gln Arg Tyr Tyr Leu Asn
245 250 255

Thr Leu Arg Ile Tyr Ile Leu Asn Gln Leu Ser Gly Ser Ala Arg Ser
260 265 270

Ser Val Ile Tyr Gly Lys Ile Leu Ser Ile Leu Ser Glu Leu Arg Thr
275 280 285

Leu Gly Met Gln Asn Ser Asn Met Cys Ile Ser Leu Lys Leu Lys Asn

290 295 300

Arg Lys Leu Pro Pro Phe Leu Glu Glu Ile Trp Asp Val Ala Asp Met
305 310 315 320
Ser His Thr Gln Pro Pro Pro Ile Leu Glu Ser Pro Thr Asn Leu
325 330 335

<210> 643

<211> 1008

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 643

cggcctgagt gcgtagtacc cgagactcag tgcgccatga agcggaaaga gaagaaagca 60

cagaaggaga aggacaaact gcctgtcagc acgacgacgg tggacgacca catgccgccc 120

attatgcagt gtgaacctcc acctcctgaa gcagcaagga ttcacgaagt ggtcccaagg 180

tttctctccg acaagctgtt ggtgacaaac cggcagaaaa acatccccca gttgacagcc 240

aaccagcagt tccttatcgc caggctcatc tggtaccagg acgggtacga gcagccttct 300

gatgaagatt tgaagaggat tacgcagacg tggcagcaag cggacgatga aaacgaagag 360

tcggacactc ccttccgcca gatcacagag atgactatcc tcacggtcca acttatcgtg 420

gagttcgcga agggattgcc agggttcgcc aagatctcgc agcctgatca aattacgctg 480

cttaaggctt gctcaagtga ggtaatgatg ctccgagtcg cgcgacgata cgatgcggcc 540

tcagacagta ttctgttcgc gaacaaccaa gcgtacactc gcgacaacta ccgcaaggct 600

ggcatggccg aggtcatcga ggatctactg cacttctgcc ggtgcatgta ctctatggcg 660

ttggacaaca tccattacgc gctgctcacg gctgtcgtca tcttttctga ccggccaggg 720

ttggagcagc cgcaactggt ggaagagatc cagcggtact acctgaatac gctccgcatc 780

tatatcctga accagctgag cgggtcggcg cgttcgtccg tcatatacgg caagatcctc 840

tcaatcctct ctgagctacg cacgctcggc atgcaaaact ccaacatgtg catctccctc 900

aagctcaaga acagaaagct gccgcctttc ctcgaggaga tctgggatgt ggcggacatg 960

tcgcacaccc aaccgccgcc tatcctcgag tcccccacga atctctag 1008

<210> 644

<211> 488

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 644

Met Lys Leu Leu Ser Ser Ile Glu Gln Ala Cys Asp Ile Cys Arg Leu
1 5 10 15

Lys Lys Leu Lys Cys Ser Lys Glu Lys Pro Lys Cys Ala Lys Cys Leu
20 25 30

Lys Asn Asn Trp Glu Cys Arg Tyr Ser Pro Lys Thr Lys Arg Ser Pro
35 40 45

Leu Thr Arg Ala His Leu Thr Glu Val Glu Ser Arg Leu Glu Arg Leu
50 55 60

Glu Gln Leu Phe Leu Leu Ile Phe Pro Arg Glu Asp Leu Asp Met Ile
65 70 75 80

Leu Lys Met Asp Ser Leu Gln Asp Ile Lys Ala Leu Leu Thr Gly Leu
85 90 95

Phe Val Gln Asp Asn Val Asn Lys Asp Ala Val Thr Asp Arg Leu Ala
100 105 110

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

Ala Thr Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ser Asn Lys Gly Gln Arg Gln Leu
130 135 140

Thr Val Ser Pro Glu Phe Pro Gly Ile Arg Pro Glu Cys Val Val Pro
145 150 155 160

Glu Thr Gln Cys Ala Met Lys Arg Lys Glu Lys Lys Ala Gln Lys Glu
165 170 175

Lys Asp Lys Leu Pro Val Ser Thr Thr Thr Val Asp Asp His Met Pro
180 185 190

Pro Ile Met Gln Cys Glu Pro Pro Pro Pro Glu Ala Ala Arg Ile His
195 200 205

Glu Val Val Pro Arg Phe Leu Ser Asp Lys Leu Leu Val Thr Asn Arg

210 215 220

Gln Lys Asn Ile Pro Gln Leu Thr Ala Asn Gln Gln Phe Leu Ile Ala

225 230 235 240

Arg Leu Ile Trp Tyr Gln Asp Gly Tyr Glu Gln Pro Ser Asp Glu Asp

245 250 255

Leu Lys Arg Ile Thr Gln Thr Trp Gln Gln Ala Asp Asp Glu Asn Glu

260 265 270

Glu Ser Asp Thr Pro Phe Arg Gln Ile Thr Glu Met Thr Ile Leu Thr

275 280 285

Val Gln Leu Ile Val Glu Phe Ala Lys Gly Leu Pro Gly Phe Ala Lys

290 295 300

Ile Ser Gln Pro Asp Gln Ile Thr Leu Leu Lys Ala Cys Ser Ser Glu

305 310 315 320

Val Met Met Leu Arg Val Ala Arg Arg Tyr Asp Ala Ala Ser Asp Ser

325 330 335

Ile Leu Phe Ala Asn Asn Gln Ala Tyr Thr Arg Asp Asn Tyr Arg Lys

340 345 350

Ala Gly Met Ala Glu Val Ile Glu Asp Leu Leu His Phe Cys Arg Cys

355 360 365

Met Tyr Ser Met Ala Leu Asp Asn Ile His Tyr Ala Leu Leu Thr Ala

370 375 380

Val Val Ile Phe Ser Asp Arg Pro Gly Leu Glu Gln Pro Gln Leu Val

385 390 395 400

Glu Glu Ile Gln Arg Tyr Tyr Leu Asn Thr Leu Arg Ile Tyr Ile Leu

405 410 415

Asn Gln Leu Ser Gly Ser Ala Arg Ser Ser Val Ile Tyr Gly Lys Ile

420 425 430

Leu Ser Ile Leu Ser Glu Leu Arg Thr Leu Gly Met Gln Asn Ser Asn

435 440 445

Met Cys Ile Ser Leu Lys Leu Lys Asn Arg Lys Leu Pro Pro Phe Leu

450 455 460

Glu Glu Ile Trp Asp Val Ala Asp Met Ser His Thr Gln Pro Pro Pro
465 470 475 480
Ile Leu Glu Ser Pro Thr Asn Leu
485

<210> 645
<211> 1467
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 645
atgaagctac tgtcttctat cgaacaagca tgcgatattt gccgacttaa aaagctcaag 60
tgctccaaag aaaaaccgaa gtgcgccaag tgtctgaaga acaactggga gtgtcgctac 120
tctcccaaaa ccaaaaggtc tccgctgact agggcacatc tgacagaagt ggaatcaagg 180
ctagaaagac tggaacagct atttctactg atttttcctc gagaagacct tgacatgatt 240
ttgaaaatgg attctttaca ggatataaaa gcattgttaa caggattatt tgtacaagat 300

aatgtgaata aagatgccgt cacagataga ttggcttcag tggagactga tatgcctcta 360
acattgagac agcatagaat aagtgcgaca tcatcatcgg aagagagtag taacaaaggt 420
caaagacagt tgactgtatc gccggaattc ccggggatcc ggcctgagtg cgtagtaccc 480
gagactcagt gcgccatgaa gcggaaagag aagaaagcac agaaggagaa ggacaaactg 540
cctgtcagca cgacgacggt ggacgaccac atgccgccca ttatgcagtg tgaacctcca 600
cctcctgaag cagcaaggat tcacgaagtg gtcccaaggt ttctctccga caagctgttg 660
gtgacaaacc ggcagaaaaa catcccccag ttgacagcca accagcagtt ccttatcgcc 720

aggctcatct ggtaccagga cgggtacgag cagccttctg atgaagattt gaagaggatt 780
acgcagacgt ggcagcaagc ggacgatgaa aacgaagagt cggacactcc cttccgccag 840
atcacagaga tgactatcct cacggtccaa cttatcgtgg agttcgcgaa gggattgcca 900
gggttcgcca agatctcgca gcctgatcaa attacgctgc ttaaggcttg ctcaagtgag 960
gtaatgatgc tccgagtcgc gcgacgatac gatgcggcct cagacagtat tctgttcgcg 1020
aacaaccaag cgtacactcg cgacaactac cgcaaggctg gcatggccga ggtcatcgag 1080
gatctactgc acttctgccg gtgcatgtac tctatggcgt tggacaacat ccattacgcg 1140

ctgctcacgg ctgtcgtcat cttttctgac cggccagggt tggagcagcc gcaactggtg 1200

gaagagatcc agcggtacta cctgaatacg ctccgcatct atatcctgaa ccagctgagc 1260

gggtcggcgc gttcgtccgt catatacggc aagatcctct caatcctctc tgagctacgc 1320

acgctcggca tgcaaaactc caacatgtgc atctccctca agctcaagaa cagaaagctg 1380

ccgcctttcc tcgaggagat ctgggatgtg gcggacatgt cgcacaccca accgccgcct 1440

atcctcgagt cccccacgaa tctctag 1467

<210> 646

<211> 487

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 646

Met Lys Leu Leu Ser Ser Ile Glu Gln Ala Cys Asp Ile Cys Arg Leu
1 5 10 15

Lys Lys Leu Lys Cys Ser Lys Glu Lys Pro Lys Cys Ala Lys Cys Leu
20 25 30

Lys Asn Asn Trp Glu Cys Arg Tyr Ser Pro Lys Thr Lys Arg Ser Pro
35 40 45

Leu Thr Arg Ala His Leu Thr Glu Val Glu Ser Arg Leu Glu Arg Leu
50 55 60

Glu Gln Leu Phe Leu Leu Ile Phe Pro Arg Glu Asp Leu Asp Met Ile
65 70 75 80

Leu Lys Met Asp Ser Leu Gln Asp Ile Lys Ala Leu Leu Thr Gly Leu
85 90 95

Phe Val Gln Asp Asn Val Asn Lys Asp Ala Val Thr Asp Arg Leu Ala
100 105 110

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

Ala Thr Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ser Asn Lys Gly Gln Arg Gln Leu
130 135 140

Thr Val Ser Pro Glu Phe Pro Gly Arg Pro Glu Cys Val Val Pro Glu
145 150 155 160

Thr Gln Cys Ala Met Lys Arg Lys Glu Lys Lys Ala Gln Lys Glu Lys
165 170 175
Asp Lys Leu Pro Val Ser Thr Thr Thr Val Asp Asp His Met Pro Pro

180 185 190
Ile Met Gln Cys Glu Pro Pro Pro Pro Glu Ala Ala Arg Ile His Glu
195 200 205
Val Val Pro Arg Phe Leu Ser Asp Lys Leu Leu Val Thr Asn Arg Gln
210 215 220
Lys Asn Ile Pro Gln Leu Thr Ala Asn Gln Gln Phe Leu Ile Ala Arg
225 230 235 240
Leu Ile Trp Tyr Gln Asp Gly Tyr Glu Gln Pro Ser Asp Glu Asp Leu

245 250 255
Lys Arg Ile Thr Gln Thr Trp Gln Gln Ala Asp Asp Glu Asn Glu Glu
260 265 270
Ser Asp Thr Pro Phe Arg Gln Ile Thr Glu Met Thr Ile Leu Thr Val
275 280 285
Gln Leu Ile Val Glu Phe Ala Lys Gly Leu Pro Gly Phe Ala Lys Ile
290 295 300
Ser Gln Pro Asp Gln Ile Thr Leu Leu Lys Ala Cys Ser Ser Glu Val

305 310 315 320
Met Met Leu Arg Val Ala Arg Arg Tyr Asp Ala Ala Ser Asp Ser Ile
325 330 335
Leu Phe Ala Asn Asn Gln Ala Tyr Thr Arg Asp Asn Tyr Arg Lys Ala
340 345 350
Gly Met Ala Glu Val Ile Glu Asp Leu Leu His Phe Cys Arg Cys Met
355 360 365
Tyr Ser Met Ala Leu Asp Asn Ile His Tyr Ala Leu Leu Thr Ala Val

370 375 380
Val Ile Phe Ser Asp Arg Pro Gly Leu Glu Gln Pro Gln Leu Val Glu
385 390 395 400
Glu Ile Gln Arg Tyr Tyr Leu Asn Thr Leu Arg Ile Tyr Ile Leu Asn

405 410 415

Gln Leu Ser Gly Ser Ala Arg Ser Ser Val Ile Tyr Gly Lys Ile Leu

420 425 430

Ser Ile Leu Ser Glu Leu Arg Thr Leu Gly Met Gln Asn Ser Asn Met

435 440 445

Cys Ile Ser Leu Lys Leu Lys Asn Arg Lys Leu Pro Pro Phe Leu Glu

450 455 460

Glu Ile Trp Asp Val Ala Asp Met Ser His Thr Gln Pro Pro Pro Ile

465 470 475 480

Leu Glu Ser Pro Thr Asn Leu

485

<210> 647

<211> 1464

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 647

atgaagctgc tgagcagcat cgagcaggct tgcgacatct gcaggctgaa gaagctgaag 60

tgcagcaagg agaagcccaa gtgcgccaag tgcctgaaga acaactggga gtgcagatac 120

agccccaaga ccaagaggag ccccctgacc agggcccacc tgaccgaggt ggagagcagg 180

ctggagaggc tggagcagct gttcctgctg atcttcccca gggaggacct ggacatgatc 240

ctgaagatgg acagcctgca agacatcaag gccctgctga ccggcctgtt cgtgcaggac 300

aacgtgaaca aggacgccgt gaccgacagg ctggccagcg tggagaccga catgcccctg 360

accctgaggc agcacaggat cagcgccacc agcagcagcg aggagagcag caacaagggc 420

cagaggcagc tgaccgtgag ccccgagttt cccgggcggc ctgagtgcgt agtacccgag 480

actcagtgcg ccatgaagcg gaaagagaag aaagcacaga aggagaagga caaactgcct 540

gtcagcacga cgacggtgga cgaccacatg ccgcccatta tgcagtgtga acctccacct 600

cctgaagcag caaggattca cgaagtggtc ccaaggtttc tctccgacaa gctgttggtg 660

acaaaccggc agaaaaacat cccccagttg acagccaacc agcagttcct tatcgccagg 720

ctcatctggt accaggacgg gtacgagcag ccttctgatg aagatttgaa gaggattacg 780

cagacgtggc agcaagcgga cgatgaaaac gaagagtcgg acactccctt ccgccagatc 840

acagagatga ctatcctcac ggtccaactt atcgtggagt tcgcgaaggg attgccaggg 900

ttcgccaaga tctcgcagcc tgatcaaatt acgctgctta aggcttgctc aagtgaggta 960

atgatgctcc gagtcgcgcg acgatacgat gcggcctcag acagtattct gttcgcgaac 1020

aaccaagcgt acactcgcga caactaccgc aaggctggca tggccgaggt catcgaggat 1080

ctactgcact tctgccggtg catgtactct atggcgttgg acaacatcca ttacgcgctg 1140

ctcacggctg tcgtcatctt ttctgaccgg ccagggttgg agcagccgca actggtggaa 1200

gagatccagc ggtactacct gaatacgctc cgcatctata tcctgaacca gctgagcggg 1260

tcggcgcgtt cgtccgtcat atacggcaag atcctctcaa tcctctctga gctacgcacg 1320

ctcggcatgc aaaactccaa catgtgcatc tccctcaagc tcaagaacag aaagctgccg 1380

cctttcctcg aggagatctg ggatgtggcg gacatgtcgc acacccaacc gccgcctatc 1440

ctcgagtccc ccacgaatct ctag 1464

<210> 648

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 648

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Ser Asp Gly Ser Asn Asp Phe Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Thr Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser

<210> 649
<211> 339
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 649
caggtgcagc tgcaggagag cggccccggc ctggtgaagc ccagcgacac cctgagcctg 60

acctgcgccg tgagcggcta cagcatcgtg agccactact actggcactg gatcagacag 120
ccccccggca agggcctgga gtggatgggc tacatcagca gcgacggcag caacgacttc 180
aaccccagcc tgaagaccag aatcaccatc agcagagaca ccagcaagaa ccagttcagc 240
ctgaagctga gcagcgtgac cgccgtggac accgccgtgt actactgcgt gagaggcgtg 300
gactactggg gccagggcac cctggtgacc gtgagcagc 339
<210> 650
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 650
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Tyr Ser Ile Val Ser His
20 25 30
Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Glu Ile Ser Ser Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser

<210> 651
<211> 339
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide
<400> 651
caggtgcagc tgcaggagag cggccccggc ctggtgaagc ccagccagac cctgagcctg 60
acctgcgccg tgtacggcta cagcatcgtg agccactact actggagctg gatcagacag 120
ccccccggca agggcctgga gtggatcggc gagatcagca gcgacggcag caacaactac 180
aaccccagcc tgaagagcag agtgaccatc agcgtggaca ccagcaagaa ccagttcagc 240
ctgaagctga gcagcgtgac cgccgccgac accgccgtgt actactgcgt gagaggcgtg 300
gactactggg gccagggcac cctggtgacc gtgagcagc 339
<210> 652
<211
> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 652
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Val Ser His
20 25 30
Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly Ser Asn Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 653
<211> 339
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 653
caggtgcagc tgcaggagag cggccccggc ctggtgaagc ccagcgagac cctgagcctg 60
acctgcgccg tgagcggcta cagcatcgtg agccactact actggggctg gatcagacag 120
ccccccggca agggcctgga gtggatcggc agcatcagca gcgacggcag caactactac 180
aaccccagcc tgaagagcag agtgaccatc agcgtggaca ccagcaagaa ccagttcagc 240
ctgaagctga gcagcgtgac cgccgccgac accgccgtgt actactgcgt gagaggcgtg 300

gactactggg gccagggcac cctggtgacc gtgagcagc 339

<210> 654
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 654
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Val Ser His

20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Val Ala Tyr Ile Ser Ser Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser

<210> 655

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 655

caggtgcagc tggtggagag cggcggcggc gtggtgcagc ccggcagaag cctgagactg 60

agctgcgccg ccagcggcta cagcatcgtg agccactact actggaactg ggtgagacag 120

gcccccggca agggcctgga gtgggtggcc tacatcagca gcgacggcag caacgagtac 180

aaccccagcc tgaagaacag attcaccatc agcagagaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgcgt gagaggcgtg 300

gactactggg gccagggcac caccgtgacc gtgagcagc 339

<210> 656

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 656

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Val Ser His
20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Ser Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Asn Leu Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 657

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 657

caggtgcagc tgcaggagag cggccccggc ctggtgaagc ccagccagac cctgagcctg 60

acctgcaccg tgagcggcta cagcatcgtg agccactact actggaactg gatcagacag 120

caccccggca agggcctgga gtggatcggc tacatcagca gcgacggcag caacgagtac 180

aaccccagcc tgaagaacct ggtgaccatc agcgtggaca ccagcaagaa ccagttcagc 240

ctgaagctga gcagcgtgac cgccgccgac accgccgtgt actactgcgt gagaggcgtg 300

gactactggg gccagggcac catggtgacc gtgagcagc 339

<210> 658

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 658

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Asp
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Val Ser His
20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Ser Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 659

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 659

caggtgcagc tgcaggagag cggccccggc ctggtgaagc ccagcgacac cctgagcctg 60

acctgcgccg tgagcggcta cagcatcgtg agccactact actggaactg gatcagacag 120

ccccccggca agggcctgga gtggatcggc tacatcagca gcgacggcag caacgagtac 180

aaccccagcc tgaagaacag agtgaccatg agcgtggaca ccagcaagaa ccagttcagc 240

ctgaagctga gcagcgtgac cgccgtggac accgccgtgt actactgcgt gagaggcgtg 300

gactactggg gccagggcac catggtgacc gtgagcagc 339

<210> 660

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 660

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Val Ser His
20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 661

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 661

gaggtgcagc tgctggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgagactg 60

agctgcgccg ccagcggcta cagcatcgtg agccactact actggaactg ggtgagacag 120

gcccccggca agggcctgga gtgggtgagc tacatcagca gcgacggcag caacgagtac 180

aaccccagcc tgaagaacag attcaccatc agcagagaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgcgt gagaggcgtg 300

gactactggg gccagggcac cctggtgacc gtgagcagc 339

<210> 662

<211

> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 662

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Asp Ile Asn Asn Phe

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Leu

35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 663

<211> 318

<212>

DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 663

gacatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgca gagccagcag agacatcaac aacttcctgg cctggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gctgtacaga gccaacagac tggagagcgg cgtgcccagc 180

agattcagcg gcagcggcag cggcaccgac tacaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgcctgcag tacggcgacc tgtacacctt cggcggcggc 300

accaaggtgg agatcaag 318

<210> 664

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 664

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Ile Asn Asn Phe
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Tyr Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 665

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 665

gacatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgca aggccagcag agacatcaac aacttcctga gctggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacaga gccaacagac tggtggacgg cgtgcccagc 180

agattcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccttca ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacatcg ccacctacta ctgcctgcag tacggcgacc tgtacacctt cggcggcggc 300

accaaggtgg agatcaag 318

<210> 666

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 666

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asp Ile Asn Asn Phe
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Tyr Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 667

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 667

gacatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgca aggccagcag agacatcaac aacttcctga gctggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacaga gccaacagac tggtggacgg cgtgcccagc 180

agattcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgcctgcag tacggcgacc tgtacacctt cggccagggc 300

accaaggtgg agatcaag 318

<210> 668

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 668

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Arg Asp Ile Asn Asn Phe

20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Tyr Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 669

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 669

gagatcgtgc tgacccagag ccccggcacc ctgagcctga gccccggcga gagagccacc 60

ctgagctgca aggccagcag agacatcaac aacttcctga gctggtacca gcagaagccc 120

ggccaggccc ccagactgct gatctacaga gccaacagac tggtggacgg catccccgac 180

agattcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag actggagccc 240

gaggacttcg ccgtgtacta ctgcctgcag tacggcgacc tgtacacctt cggccagggc 300

accaaggtgg agatcaag 318

<210> 670

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 670

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Arg Asp Ile Asn Asn Phe

20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Tyr Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 671

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 671

gagatcgtgc tgacccagag ccccgccacc ctgagcctga gccccggcga gagagccacc 60

ctgagctgca aggccagcag agacatcaac aacttcctga gctggtacca gcagaagccc 120

ggccaggccc ccagactgct gatctacaga gccaacagac tggtggacgg catccccgcc 180

agattcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctggagccc 240

gaggacttcg ccgtgtacta ctgcctgcag tacggcgacc tgtacacctt cggccagggc 300

accaaggtgg agatcaag 318

<210> 672

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 672

Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Phe Val Lys Pro Gly Gly Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Met Ser Trp Val Arg Leu Ser Pro Glu Met Arg Leu Glu Trp Val Ala

35 40 45

Thr Ile Ser Ser Ala Gly Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Asp Ser Val Gln

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu His Leu

65 70 75 80

Gln Met Gly Ser Leu Arg Ser Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gln Gly Phe Gly Asn Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 673

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 673

gtgaagctgc aagagtccgg cggaggcttt gtgaagcctg gcggctctct gaaagtgtcc 60

tgtgccgcca gcggcttcac ctttagcagc tacgccatga gctgggtccg actgagccct 120

gagatgagac tggaatgggt cgccaccatc agtagcgcag gcggctacat cttctacagc 180

gactctgtgc agggcagatt caccatcagc cgggacaacg ccaagaacac cctgcacctc 240

cagatgggca gtctgagaag cggcgatacc gccatgtact actgcgccag acaaggcttc 300

ggcaactacg gcgactacta tgccatggat tactggggcc agggcaccac cgtgacagtc 360

tcttct 366

<210> 674

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 674

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

1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr Ala
20 25 30
Met Ser Trp Val Arg Leu Ser Pro Glu Met Arg Leu Glu Trp Val Ala
35 40 45
Thr Ile Ser Ser Ala Gly Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Asp Ser Val Gln
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr His Leu Gln

65 70 75 80
Met Gly Ser Leu Arg Ser Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
85 90 95
Gln Gly Phe Gly Asn Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 675

<211> 365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 675

gtgaagctgg aagagtccgg cggaggcttt gtgaagcctg gcggaagcct gaagatcagc 60

tgtgccgcca gcggcttcac cttcagaaac tacgccatga gctgggtccg actgagcccc 120

gagatgagac tggaatgggt cgccacaatc agcagcgcag gcggctacat cttctacagc 180

gatagcgtgc agggcagatt caccatcagc cgggacaacg ccaagaacac cctgcacctc 240

cagatgggca gtctgagatc tggcgacacc gccatgtact actggccaga caaggcttcg 300

gcaactacgg cgactactat gccatggatt actggggcca gggcaccacc gtgacagtct 360

cttct 365

<210> 676

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 676

Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Val Ser His
20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Ser Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Asn Arg Ile Ser Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Phe Asp Phe Val Thr Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Val Arg Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 677

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 677

gacgtgcaac ttctggagag cgggccaggg ctagtcaggc cctcccagtc gctttcactg 60

acttgcagtg tgaccggtta ctctattgtg agtcactact attggaactg gattcggcag 120

ttcccaggca acaaactgga atggatgggg tacatatctt ccgatggctc gaatgaatat 180

aacccatcat tgaaaaatcg tatttccatc agtctggata cgagtaaaaa ccagtttttc 240

ctcaaattcg atttcgtgac tacagcagat actgccacat acttctgtgt acgaggtgtc 300

gattattggg gacagggcac aacgctgacc gtaagttct 339

<210> 678

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 678

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Asn Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu His Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Asp Gly Gly Leu Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ala
115

<210> 679

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 679

gacgttcagc tgcaagagtc tggccctggc ctggtcaatc ctagccagag cctgagcctg 60

acatgtaccg tgaccggcta cagcatcacc aacgactacg cctggaactg gatcagacag 120

ttccccggca acaagctgga atggatgggc tacatcaact acagcggcta caccacctac 180

aatcccagcc tgaagtcccg gatctccatc accagagaca ccagcaagaa ccagttcttc 240

ctgcacctga acagcgtgac caccgaggat accgccacct actactgcgc tagatgggat 300

ggcggcctga catattgggg ccagggaaca ctggtcaccg tgtctgct 348

<210> 680

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 680

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Asp Gly Gly Leu Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 681

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 681

gaggtgcagc tggtggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggcta cagcatcacc aacgactacg cctggaactg ggtgaggcag 120

gcccccggca agggcctgga gtgggtgggc tacatcaact acagcggcta caccacctac 180

aaccccagcc tgaagagcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caggtgggac 300

ggcggcctga cctactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagc 348

<210> 682

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 682

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Phe Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Asp Gly Gly Leu Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 683

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 683

gaggtgcagc tggtggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggcta cagcatcacc aacgactacg cctggaactg ggtgaggcag 120

gcccccggca agggcctgga gtgggtgggc tacatcaact acagcggcta caccacctac 180

aaccccagcc tgaagagcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccttctac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caggtgggac 300

ggcggcctga cctactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagc 348

<210> 684

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 684

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Val Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Gly His Thr Tyr Gly Phe Ala Phe Cys Asp Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 685
<211> 360
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 685
gaggttcagc tgcagcagtc tggcgccgaa cttgtgaaac ctggcgcctc tgtgaagctg 60
agctgtaccg ccagcggctt caacatcaag gacacctaca tgcactgggt caagcagagg 120
cctgagcagg gcctcgaatg gatcggaaga gtggatcccg ccaacggcaa caccaaatac 180
gaccccaagt tccagggcaa agccacactg accgccgaca cctctagcaa cacagcctac 240
ctgcagctgt ccagcctgac ctctgaagat accgccgtgt acttctgcgt gcgggactac 300
tacggccata cctacggctt cgccttctgc gaccaaggca caaccctgac agtgtctgct 360

<210> 686
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 686
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Val Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Asp Tyr Tyr Gly His Thr Tyr Gly Phe Ala Phe Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 687
<211> 360
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 687
gaggtgcagc tggttgaatc tggcggagga ctggttcagc ctggcggatc tctgagactg 60
tcttgtgccg ccagcggctt caacatcaag gacacctaca tgcactgggt ccgacaggcc 120
cctggcaaag gacttgagtg ggttggaaga gtggaccccg ccaacggcaa caccaaatac 180
gaccccaagt tccagggcag attcaccatc agcgccgaca ccagcaagaa caccgcctac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actattgcgt gcgggattac 300
tacggccata cctacggctt cgccttttgg ggccagggca cactggttac cgttagctct 360
<210> 688
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 688
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Gln Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

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

Ser Tyr Asn Leu Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Val Lys
100 105 110
Arg

<210> 689
<211> 339
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 689
gacatcgagc tgacacagag cccatctagc ctggctgtgt ctgccggcga gaaagtgacc 60
atgagctgca agagcagcca gagcctgctg aacagccgga ccagaaagaa tcagctggcc 120
tggtatcagc agaagcccgg ccaatctcct gagctgctga tctactgggc cagcacaaga 180

cagagcggcg tgcccgatag attcacagga tctggcagcg gcaccgactt caccctgaca 240
atcagttctg tgcaggccga ggacctggcc gtgtactact gtcagcagag ctacaacctg 300
ctgaccttcg gacccggcac caagctggaa gtgaagaga 339
<210> 690
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 690
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn Leu Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg

<210> 691
<211> 339
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 691
gacatcgagc tgacacagag cccatctagc ctggctgtgt ctgccggcga gaaagtgacc 60

atgagctgca agagcagcca gagcctgctg aacagccgga ccagaaagaa tcagctggcc 120
tggtatcagc agaaaaccgg acagagcccc gagctgctga tctactgggc cagcacaaga 180
cagagcggcg tgcccgatag attcacagga tctggcagcg gcaccgactt caccctgaca 240
atcagttctg tgcaggccga ggacctggcc gtgtactact gtcagcagag ctacaacctg 300
ctgaccttcg gacccggcac caagctggaa atcaagaga 339
<210> 692
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 692

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

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80
Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Asp Leu Tyr Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 693

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 693

gacatcaaga tggctcagtc cccttctagc gtgaatgctt cgctagggga gcgtgtgacc 60

atcacatgta aagcatcacg cgacataaat aatttccttt cctggtttca tcagaaaccg 120
ggcaagtcgc ctaagacgct gatttacaga gcaaatcggt tggtagatgg agtgccaagc 180
agattcagcg ggagcggaag tggacaggat tatagcttca ctatttcatc cctggaatac 240
gaggacgtag gtatctatta ttgcctccag tatggcgatc tttacacatt tggtgggggg 300
actaagctgg agattaag 318

<210> 694

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 694

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Phe Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp Leu Ile His Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Asn Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Ala Ser Leu Gln Thr
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 695

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 695

gacatccaga tgacccagag cagcagcttc ctgagcgtgt cccttggcgg cagagtgacc 60

atcacctgta aagccagcga cctgatccac aactggctgg cctggtatca gcagaagcct 120

ggcaacgctc ccagactgct gattagcggc gccacctctc tggaaacagg cgtgccaagc 180

agattttccg gcagcggctc cggcaacgac tacacactgt ctattgccag cctgcagacc 240

gaggatgccg ccacctatta ctgccagcag tactggacca cacctttcac ctttggcagc 300

ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 696

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 696

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 697

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 697

gacatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60

atcacctgca aggccagcga cctgatccac aactggctgg cctggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatcagcggc gccaccagcc tggagaccgg cgtgcccagc 180

aggttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tactggacca ccccccttcac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggagatcaa gagg 324

<210> 698

<211

> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 698

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210>

699

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 699

gacatcgtgc tgacacagag ccctgccatc atgtctgcca gcctcggcga gcgagtgacc 60

atgacatgta cagccagcag cagcgtgtcc agcagctacc tgcattggta tcagcagaag 120

cccggcagca gccccaagct gtggatctac agcacaagca atctggccag cggcgtgcca 180

ggcagatttt ctggttctgg cagcggcacc agctacagcc tgacaatcag cagcatggaa 240

gccgaggatg ccgccaccta ctactgccac cagtaccaca gaagccccta cacctttggc 300

ggaggcacca aggtggaaat caagcgg 327

<210> 700

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 700

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 701

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 701

gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60

atcacctgta cagccagcag cagcgtgtcc agcagctacc tgcattggta tcagcagaag 120

cccggcaagg cccctaagct gctgatctac agcaccagca atctggccag cggcgtgcca 180

agcagatttt ctggctctgg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatatc tagcctgcag 240

cctgaggact tcgccaccta ctactgccac cagtaccaca gaagccccta cacctttggc 300

cagggcacca aggtggaaat caagcgg 327

<210> 702

<211> 570

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 702

ccccctctcc ctccccccc cctaacgtta ctggccgaag ccgcttggaa taaggccggt 60

gtgcgtttgt ctatatgtta ttttccacca tattgccgtc ttttggcaat gtgagggccc 120

ggaaacctgg ccctgtcttc ttgacgagca ttcctagggg tctttccct ctcgccaaag 180

gaatgcaagg tctgttgaat gtcgtgaagg aagcagttcc tctggaagct tcttgaagac 240

aaacaacgtc tgtagcgacc ctttgcaggc agcggaaccc cccacctggc gacaggtgcc 300

tctgcggcca aaagccacgt gtataagata cacctgcaaa ggcggcacaa ccccagtgcc 360

acgttgtgag ttggatagtt gtggaaagag tcaaatggct ctcctcaagc gtattcaaca 420

aggggctgaa ggatgcccag aaggtacccc attgtatggg atctgatctg gggcctcggt 480

gcacatgctt tacatgtgtt tagtcgaggt taaaaaacgt ctaggccccc cgaaccacgg 540

ggacgtggtt ttcctttgaa aaacacgatc 570

<210> 703

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 703

actagtttta taatttcttc ttccagaatt tctgacattt tataatttct tcttccagaa 60

gactcacaac ctc 73

<210> 704

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 704

ttcaggaatg ggttccaagg a 21

<210> 705

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 705

ttcaggaatg ggttccaagg atg 23

<210> 706

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 706

tcctggaagc tattcctgac g 21

<210> 707

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 707

tcctggaagc tattcctgac gt 22

<210> 708

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 708

tcctggaagc tattcctgac gtt 23

<210> 709

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 709

tataatataa tagaaccaca g 21

<210> 710

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 710

tataatataa tagaaccaca gga 23

<210> 711

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 711

tgtggttctg ttatatccat a 21

<210> 712

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 712

tgtggttctg ttatatccat at 22

<210> 713

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 713

tgtggttctg ttatatccat ata 23

<210> 714

<400> 714

000

<210> 715

<

211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 715

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 716

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 716

Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr
1 5

<210> 717

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 717

Gly Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 718

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 718

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 719

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 719

Ala Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 720

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 720

Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 721

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 721

Pro Asp Ile Asn Ser Tyr

1 5

<

210> 722

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 722

Arg Ala Asn

1

<210> 723

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 723

Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 724

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 724

Arg Ala Ser Pro Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 725

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 725

Arg Ala Asn Thr Leu Glu Ser

1 5

<210> 726

<211> 83

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 726

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro

1 5 10 15

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr

20 25 30

Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

35 40 45

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

50 55 60

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala

65 70 75 80

Met Asp Tyr

<210> 727

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 727

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

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
35 40 45
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
50 55 60
Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr
65 70

<210> 728

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 728

Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

1 5 10 15
Trp Val Ser Ser Ile Ser Arg Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser
20 25 30
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
35 40 45
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
50 55 60

Cys Gly Arg Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

65 70 75

<210> 729

<211> 71

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 729

Pro Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val
20 25 30

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
35 40 45

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
50 55 60

Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr
65 70