



등록특허 10-2375218



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년03월17일  
(11) 등록번호 10-2375218  
(24) 등록일자 2022년03월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07K 14/705* (2006.01) *A61K 35/17* (2014.01)  
*A61K 38/17* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01) *C07K 14/47* (2006.01)  
*C07K 14/725* (2006.01) *C07K 14/73* (2006.01)  
*C12N 15/85* (2006.01) *C12N 5/0783* (2010.01)  
*G01N 33/574* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07K 14/705* (2013.01)  
*A61K 38/1774* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7026811(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년12월07일  
심사청구일자 2021년08월23일
- (85) 번역문제출일자 2021년08월23일
- (65) 공개번호 10-2021-0109657
- (43) 공개일자 2021년09월06일
- (62) 원출원 특허 10-2019-7019005  
원출원일자(국제) 2017년12월07일  
심사청구일자 2019년07월01일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2017/081800
- (87) 국제공개번호 WO 2018/104438  
국제공개일자 2018년06월14일
- (30) 우선권주장  
10 2016 123 847.3 2016년12월08일 독일(DE)  
62/431,588 2016년12월08일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
WO2014118236 A1

- (73) 특허권자  
이매텍스 바이오테크놀로지스 게엠베하  
독일 72076 튜宾겐 파울-울리흐-스트라쎄 15  
(72) 발명자  
알렌 레오니  
독일 72076 튜빙겐 바이스도른베크 14 아파르터망 161  
봉크 세바스티안  
독일 72074 튜빙겐 게르트루트-보이머-스트라세 19/1  
(뒷면에 계속)

- (74) 대리인  
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 이형준

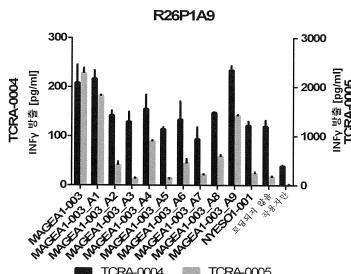
- (54) 발명의 명칭 T 세포 수용체 및 이를 사용하는 면역 요법

**(57) 요약**

본 발명은 종양 관련 항원(MAGEA1)에 대한 항원 인식 구조체에 관한 것이다. 본 발명은 특히 종양 발현된 항원에 대해 선택적이고 특이적인 신규 T 세포 수용체(TCR) 기반의 분자에 관한 것이다. 본 발명의 TCR 및 그로부터 유래하는 TAA 결합 단편은 암 질환을 발현하는 TAA의 진단, 치료 및 예방에 유용하다. 본 발명은 또한 본 발명의

(뒷면에 계속)

**대 표 도 - 도1**



항원 인식 구조체를 인코딩하는 핵산, 이 핵산으로 구성되는 벡터, 항원 인식 구조체를 발현하는 재조합 세포 및 본 발명의 화합물로 구성되는 약학 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 39/0011* (2021.08)

*C07K 14/4748* (2013.01)

*C07K 14/7051* (2013.01)

*C07K 14/70514* (2013.01)

*C07K 14/70517* (2013.01)

*C12N 15/85* (2013.01)

*C12N 5/0636* (2013.01)

*G01N 33/574* (2013.01)

*G01N 2333/705* (2013.01)

(72) 발명자

마우리 도미니크

독일 72116 뢰싱겐 플라이네르베크 7

---

바그너 클라우디아

독일 72074 튀빙겐 뉘르팅거 스트라세 32

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

서열번호 133에 따른 아미노산 서열을 갖는 MAGEA1 웨티드에 특이적으로 또는 선택적으로 결합하는 항원 인식 구조체로서, 상기 항원 인식 구조체가

서열번호 49에 따른 상보성 결정 영역(CDR)1, 서열번호 50에 따른 CDR2 및 서열번호 51에 따른 CDR3, 및 서열번호 55에 따른 CDR1, 서열번호 56에 따른 CDR2 및 서열번호 57에 따른 CDR3;

서열번호 1에 따른 CDR1, 서열번호 2에 따른 CDR2 및 서열번호 3에 따른 CDR3, 및 서열번호 7에 따른 CDR1, 서열번호 8에 따른 CDR2 및 서열번호 9에 따른 CDR3;

서열번호 13에 따른 CDR1, 서열번호 14에 따른 CDR2 및 서열번호 15에 따른 CDR3, 및 서열번호 19에 따른 CDR1, 서열번호 20에 따른 CDR2 및 서열번호 21에 따른 CDR3;

서열번호 25에 따른 CDR1, 서열번호 26에 따른 CDR2 및 서열번호 27에 따른 CDR3, 및 서열번호 31에 따른 CDR1, 서열번호 32에 따른 CDR2 및 서열번호 33에 따른 CDR3;

서열번호 37에 따른 CDR1, 서열번호 38에 따른 CDR2 및 서열번호 39에 따른 CDR3, 및 서열번호 43에 따른 CDR1, 서열번호 44에 따른 CDR2 및 서열번호 45에 따른 CDR3;

서열번호 61에 따른 CDR1, 서열번호 62에 따른 CDR2 및 서열번호 63에 따른 CDR3, 및 서열번호 67에 따른 CDR1, 서열번호 68에 따른 CDR2 및 서열번호 69에 따른 CDR3;

서열번호 73에 따른 CDR1, 서열번호 74에 따른 CDR2 및 서열번호 75에 따른 CDR3, 및 서열번호 79에 따른 CDR1, 서열번호 80에 따른 CDR2 및 서열번호 81에 따른 CDR3;

서열번호 85에 따른 CDR1, 서열번호 86에 따른 CDR2 및 서열번호 87에 따른 CDR3, 및 서열번호 91에 따른 CDR1, 서열번호 92에 따른 CDR2 및 서열번호 93에 따른 CDR3;

서열번호 97에 따른 CDR1, 서열번호 98에 따른 CDR2 및 서열번호 99에 따른 CDR3, 및 서열번호 103에 따른 CDR1, 서열번호 104에 따른 CDR2 및 서열번호 105에 따른 CDR3; 또는

서열번호 109에 따른 CDR1, 서열번호 110에 따른 CDR2 및 서열번호 111에 따른 CDR3, 및 서열번호 115에 따른 CDR1, 서열번호 116에 따른 CDR2 및 서열번호 117에 따른 CDR3

를 포함하는, 항원 인식 구조체.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

서열번호 143 내지 152의 웨티드에 선택적으로 결합하지 않는 것을 특징으로 하는, 항원 인식 구조체.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

항체, 또는 이의 유도체 또는 단편;  $\alpha\beta$  T 세포 수용체(TCR), 또는 이의 유도체 또는 단편; 또는  $\gamma\delta$  TCR, 또는 이의 유도체 또는 단편인, 항원 인식 구조체.

#### 청구항 4

제3항에 있어서,

상기 항체가 이중 특이적 항체인, 항원 인식 구조체.

#### 청구항 5

제3항에 있어서,

상기 TCR의 단일사슬 TCR(scTCR)인, 항원 인식 구조체.

#### 청구항 6

제1항에 있어서,

서열번호 52, 58, 4, 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112 및 118로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 TCR 가변 영역; 및

서열번호 49, 50, 51 및 55, 56, 57; 또는 1, 2, 3 및 7, 8, 9; 또는 13, 14, 15 및 19, 20, 21; 또는 25, 26, 27 및 31, 32, 33; 또는 37, 38, 39 및 43, 44, 45; 또는 61, 62, 63 및 67, 68, 69; 또는 73, 74, 75 및 79, 80, 81; 또는 85, 86, 87 및 91, 92, 93; 또는 97, 98, 99 및 103, 104, 105; 또는 109, 110, 111 및 115, 116, 117에 따른 CDR1, CDR2 및 CDR3

을 포함하는, 항원 인식 구조체.

#### 청구항 7

제1항에 있어서,

서열번호 52, 58, 4, 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112 및 118에서 선택된 TCR 가변 영역을 포함하는, 항원 인식 구조체.

#### 청구항 8

제1항에 있어서,

서열번호 53, 59, 5, 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113 및 119에서 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 TCR 불변 영역을 포함하는, 항원 인식 구조체.

#### 청구항 9

제1항에 따른 항원 인식 구조체를 인코딩하는 핵산.

#### 청구항 10

제9항에 따른 핵산을 포함하는 벡터.

#### 청구항 11

제1항에 따른 항원 인식 구조체를 포함하는 숙주 세포.

#### 청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 항원 인식 구조체, 제9항에 따른 핵산, 제10항에 따른 벡터 또는 제11항에 따른 숙주 세포, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 안정화제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함하는, 암의 진단, 예방 또는 치료를 위한 약학 조성물.

#### 청구항 13

제12항에 있어서,

상기 치료가 치료를 필요로 하는 환자에 대한 입양 면역 세포 이전을 포함하는, 약학 조성물.

#### 청구항 14

a) 적절한 단리된 숙주 세포를 제공하는 단계;

b) 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 항원 인식 구조체를 인코딩하는 코딩 서열을 포함하는 유전자 구조체를 제공하는 단계;

- c) 상기 유전자 구조체를 상기 적절한 단리된 숙주 세포 안으로 도입하는 단계; 및  
d) 상기 유전자 구조체를 상기 적절한 단리된 숙주 세포에 의해 발현하는 단계  
를 포함하는, MAGEA1 특이적 항원 인식 구조체의 제조 방법.

### 청구항 15

제14항에 있어서,

항원 인식 구조체를 적절한 단리된 숙주 세포로부터 분리 및 정제하는 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.

### 청구항 16

- a) 생물학적 샘플을 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 항원 인식 구조체와 접촉시키는 단계; 및  
b) 상기 생물학적 샘플에 대한 상기 항원 인식 구조체의 결합을 검출하는 단계  
를 포함하는, 생물학적 샘플에서 암을 검출하는 시험관 내 방법.

### 청구항 17

제3항 및 제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 TCR이] 가용성 TCR인, 항원 인식 구조체.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

본 발명은 종양 단편 항원(TAA)으로부터 유래한 웨티드 MAGEA1-003에 대한 항원 인식 구조체에 관한 것이다. 본 발명은 특히 본 발명의 TAA에 대해 선택적이고 특이적인 신규 T 세포 수용체(TCR) 기반의 분자를 제공한다. 본 발명의 TCR 및 그로부터 유래하는 TAA 결합 단편은 암 질환을 발현하는 TAA의 진단, 치료 및 예방에 유용하다. 본 발명의 항원 인식 구조체를 인코딩하는 핵산, 이 핵산으로 구성되는 벡터, 항원 인식 구조체를 발현하는 재조합 세포 및 본 발명의 화합물로 구성되는 약학 조성물이 추가로 제공된다.

## 배경 기술

[0002]

흑색종 항원 유전자(MAGE-A)가 조직학적 기원이 다른 다양한 종양에서 발현되는 것으로 나타났다. MAGE 유전자들에 의해 인코딩되는 단백질은 종양 거부 항원이며, 이는 암세포를 인식하여 죽이는 능력을 가진 특이적 세포독성 T 림프구(CTL)를 유도할 수 있다. 그러므로 MAGE 유전자 및 단백질은 면역요법에 의해 암을 퇴치하는 신규 약물의 개발을 위한 선호되는 표적이다. MAGE-A 단백질은 종자계에서 주로, 그러나 독점적이지는 않게, 발현되는 암 고환 항원 하위계열을 구성한다. 하지만 이것들은 다양한 인간 암에서도 발현되며 악성 암과 관련이 있고 악성 암을 구동할 수 있다. 주위의 정상적인 건강한 조직이 아닌 종양에서 MAGE 항원의 이러한 특이적 발현으로 인해 이 계열의 항원이 표적화된 입양 T 세포 수용체에 대해 매우 흥미롭게 된다. 하지만 오늘까지 MAGE 항원을 표적하는 특이적이며 고도의 결합성을 가진 항체나 T 세포 수용체의 결여로 인해 만족스러운 면역 요법이 알려진 바 없다.

[0003]

T 세포 기반의 면역요법 표적은 종양 관련 또는 종양 특정 단백질을 나타내며 웨티드 에피토프를 표적으로 하며, 이는 주조직적합성 복합체(MHC)의 분자에 의해 제시된다. 종양 관련 항원(TAA)은 해당 종양의 세포에서 보통 상향조절되는 같은 원천의 변형되지 않은 세포들에 비해서, 발현된 효소, 수용체, 전사 인자 등과 같은 모든 단백질 클래스에서 유도된 웨티드일 수 있다.

[0004]

세포 면역 반응의 특정 요소는 종양 세포를 선택적으로 인식하고 파괴하는 능력이 있다. 종양 침윤 세포 모집단 또는 말초 혈액으로부터 T 세포의 분리는 그러한 세포가 암에 대한 자연 면역 방어에서 중요한 역할을 수행함을 시사한다. 특히 CD8 양성 T 세포는 세포질에 위치한 단백질이나 결실 리보솜 산물(DRiP)로부터 유래된 보통 8 내지 10개의 아미노산 잔기로 이루어진 주조직적합성 복합체(MHC)를 포함하는 웨티드의 클래스 I 분자를 인지하며, 이 반응에서 중요한 역할을 한다. 인간의 MHC 분자는 또한 인간 백혈구 항원(HLA)으로 지정된다.

[0005]

MHC 분자에는 MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II의 두 클래스가 있다. 웨티드와 MHC 클래스 I 분자의 복합체는 적

절한 T 세포 수용체(TCR)를 갖는 CD8 양성 T 세포에 의해서 인식되는 반면, 펩티드와 MHC 클래스 II 분자의 복합체는 적절한 TCR을 갖는 CD4 양성 조력 T 세포에 의해 인식된다. CD8 및 CD4에 의존하는 두 유형의 반응이 협동 및 상승 작용을 통해 항종양 효과에 기여하므로, 종양 연관 항원들 및 상응하는 T 세포 수용체들의 식별 및 특성화는 종양 백신 및 세포 용법 등 암 면역 요법의 개발에 중요하다.

[0006] MHC 클래스 I 의존 면역 반응에서, 펩티드는 종양 세포에 의해 발현되는 임의의 MHC 클래스 I 분자와 결합할 수 있어야 하며 또한 특정한 T 세포 수용체(TCR)를 갖는 T 세포에 의해 인식될 수 있어야 한다. 그러므로, TAA는 종양 백신 및 세포 용법을 포함하되 이에 제한되지 않는 T 세포 기반 요법의 개발에 있어서 시작점이 된다.

[0007] 말초 혈액 T 세포의 약 90%가  $\alpha$  폴리펩티드 및  $\beta$  폴리펩티드로 구성된 TCR을 발현한다.  $\alpha\beta$  T 세포 외에도, T 세포의 적은 비율(총 T 세포의 약 5%)이  $\gamma$  폴리펩티드 및  $\delta$  폴리펩티드로 구성된 TCR을 발현하는 것으로 나타났다.  $\gamma\delta$  T 세포는 상피내 림프구(IEL)로 알려진 림프구의 집단의 장 점막에서 가장 풍부한 것으로 나타났다.  $\gamma\delta$  T 세포를 활성화시키는 항원성 분자는 여전히 거의 알려지지 않은 상태이다. 하지만  $\gamma\delta$  T 세포는 MHC 제약성이 아니며 항원 제시 세포 상의 MHC 분자에 의해 펩티드가 제시되도록 요구하기 보다는 전체 단백질을 인식할 수 있는 것으로 보이지만, 일부는 MHC 등급 IB 분자를 인식한다. 말초 혈액에서 주요  $\gamma\delta$  T 세포 집단을 구성하는 인간 V $\gamma$ 9/V $\delta$ 2 T 세포는 작은 비펩티드 미생물 대사물인 HMB-PP(이소펜테닐 피로인산염 전구체)에 대해 특이적으로 그리고 신속히 반응한다는 점에서 고유하다.

[0008] T 세포 클론의 T 세포 항원 수용체의 쇄는 각각 가변(V), [다양성(D),] 연결(J) 및 불변(C)으로 지정되는 도메인들의 고유한 조합으로 구성된다. 각 T 세포 클론에서,  $\alpha$  및  $\beta$  쇄의 또는  $\delta$  및  $\gamma$  쇄의 V, D 및 J 도메인에 대한 조합이 T 세포 클론의 고유한 특성에 따른 방식으로 항원 인식에 참여하며 T 세포 클론의 개별특이형으로도 알려진 고유한 결합 부위를 정의한다. 이와 반대로 C 도메인은 항원 결합에 참여하지 않는다.

[0009] TCR은 면역글로불린 상위계열의 이종이합체 세포 표면 단백질이며, 신호 전달의 매개에 관여하는 CD3 복합체의 불변 단백질과 관련이 있다. TCR은  $\alpha\beta$  및  $\gamma\delta$  형태로 존재하며, 이들은 구조적으로 유사하지만 해부학적 위치는 상당히 다르며 아마 기능도 다를 것이다. 자연 이종이합체  $\alpha\beta$  TCR의 세포외 부분은 각각 2개의 폴리펩티드로 구성되며, 이들 각각은 막 근위의 불변 도메인과 막 원위의 가변 도메인을 갖는다. 불변 및 가변 도메인 각각은 쇄내 이황화 결합을 포함한다. 가변 도메인은 항체의 상보성 결정 영역(CDR)과 동족인 고도로 다형태적인 루프를 포함한다. TCR 유전자 요법의 사용은 다수의 기준 장애물을 극복한다. 이것은 환자 자신의 T 세포가 바람직한 특이성과 짧은 기간 동안 충분한 숫자의 T 세포 생성을 갖추는 것을 허용하여 세포의 고갈을 피할 수 있다. TCR이 중앙 기억 T 세포나 줄기세포 특성이 있는 T 세포 안으로 형질도입되며, 이것은 전달에 있어 더 나은 지속성 및 기능을 보장할 수 있다. TCR 조작된 T 세포를 화학요법이나 방사능에 의해 림프구감소증에 걸린 암 환자에게 주입하면, 효율적인 생착은 가능하게 하면서 면역 억제는 저해한다.

[0010] 암 요법을 위한 분자 표적화 약물의 개발에서 진전이 있었지만, 암 세포에 고도로 특이적인 분자를 특이적으로 표적화하는 새로운 항암 제제의 개발 요구가 여전히 업계에 존재한다. 본 설명은 신규 MAGEA1 TCR, 각 해당되는 재조합 TCR 구조체, 핵산, 벡터 및 공개된 바와 같이 TAA 에피토프(들)에 특이적으로 결합하는 숙주 세포; 및 암의 치료에서 그러한 분자들을 사용하는 방법들을 제공하여 이러한 요구를 해결한다. 본 발명의 맥락에서 TAA란 용어는 특히 다음의 바람직한 단백질, 다시 말하여 MAGEA1 단백질, 그 단편들 특히 HLA에 의해 제시되고, 바람직하게는 증식성 질환과 연관있는 항원성 펩티드에 관한 것이다. 본 발명의 바람직한 항원성 펩티드는 다음 표 2에서 서열번호 133 내지 142 및 154 내지 162 중 어느 하나에 명시된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 MAGEA1-003이다. TAA 펩티드는 바람직하게 서열번호 133 내지 142 및 154 내지 162 중 어느 하나에 명시된 펩티드이다.

## 발명의 내용

### 항원 인식 구조체

[0011] 본 발명의 목적은 첫 번째 양태에서 서열번호 3, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111 및 117로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 또는 바람직하게 100% 서열 동일성을 갖는 하나 이상의 상보성 결정 영역(CDR) 3을 포함하는 항원 인식 구조체에 의해 해결된다.

[0012] 일부 구현에서 본 발명의 항원 인식 구조체가 TAA-펩티드-HLA 분자 복합체와 특이적으로 결합하며, TAA 펩티드가 본 발명의 TAA의 아미노산 서열에 대해 적어도 66%, 바람직하게는 적어도 77%, 더욱 바람직하게 적어도 88% 상동성인(바람직하게 적어도 77% 또는 적어도 88% 동일한) 변이체를 포함하거나 대안적으로 이로써 구성되며, 상기 변이체가 HLA 등급 I 또는 등급 II 분자에 결합하고/거나 상기 펩티드 또는 그 약학적으로 허용가능한 염

과 교차 반응하는 T 세포를 유도하며, 상기 웨티드는 기저 전장 폴리웨티드가 아니다.

- [0014] 본원에 사용된 "동일한" 또는 "동일성" %란 용어는 여기서 어디에서든지 2개 이상의 핵산이나 단백질/폴리웨티드 서열의 맥락에서 사용되는 경우, 서열 비교 알고리즘을 사용하거나, 수동적 배열과 가시적 검사(예를 들어 NCBI 웹사이트를 참조)에 의해 측정할 때, 동일하거나 동일한 아미노산 잔기나 뉴클레오티드의 특정한 백분율(즉, 비교 창이나 지정된 영역에 걸쳐 최대 상응성을 위해 비교하여 정렬할 때, 특정한 영역에 걸쳐 바람직하게는 그 전장 서열에 걸쳐, 약 또는 적어도 60%의 동일성, 바람직하게는 약 또는 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93% 또는 94%의 동일성, 보다 바람직하게는 약 또는 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성)을 갖는다(또는 적어도 갖는다). 특정한 구현에서, 예를 들어 본 발명의 항원 인식 구조체의 단백질이나 핵산 서열을 다른 단백질/유전자와 비교 시, 그 동일성 %를 인간 후각 데이터 익스플로러(예: <https://genome.weizmann.ac.il/cgi-bin/horde/blastHorde.pl>)에서 지원되는 Blast 검색에 의해서 결정하는 것이 가능하며, 특히 아미노산 동일성은 BLASTP 2.2.28+을 사용하는 것으로 다음 매개변수로 결정할 수 있다: 매트릭스: BLOSUM62; 간격 벌칙: 존재: 11, 연장: 1; 주위 단어 임계값: 11; 복수 히트의 창: 40.
- [0015] 본 발명의 맥락에서 본 발명의 특정한 특징을 "포함하는" 것으로 지칭되는 일체의 구현은, 일부 더 바람직한 구현들에서 본 발명의 바로 동일한 특징들로 "구성되는" 또는 "필수적으로 구성되는" 이란 보다 제약된 기술을 포함하는 것으로 이해되어야 함을 이해해야 한다.
- [0016] 다른 추가적 또는 대안적인 구현에서, 항원 인식 구조체는 CDR1 및/또는 CDR2 도메인 서열을 추가로 포함할 수 있다. 가변 도메인 내부에서 CDR1 및 CDR2가 폴리웨티드 쇄의 가변(V) 영역에서 발견되고 CDR3은 V의 일부, 다양성(D) 전체 및 결합(J) 영역을 포함한다. CDR3이 가장 가변적이며, 특이적으로 및 선택적으로 항원을 인지하는 역할을 하는 주 CDR이다. CDR1 및 CDR2 서열은 인간 가변 쇄 대립형질의 CDR 서열로부터 선택할 수 있다.
- [0017] 자연  $\alpha$ - $\beta$  이종이합체 TCR은 하나의  $\alpha$  쇄 및 하나의  $\beta$  쇄를 갖는다. 각 쇄는 가변, 결합 및 불변 영역을 포함하며,  $\beta$  쇄는 또한 대개 가변 및 결합 영역 사이에 짧은 다양성 영역을 포함하지만, 이 다양성 영역은 흔히 결합 영역의 일부로서 간주된다. 각 가변 영역은 구조를 서열에 포매되어 있는 세 개의 CDR(상보성 결정 영역)을 포함하며, 그 중 하나는 CDR3으로 불리는 과가변 영역이다. 여러 유형의  $\alpha$  쇄 가변( $V\alpha$ ) 영역이 있고 여러 유형의  $\beta$  쇄 가변( $V\beta$ ) 영역이 있는데, 이들은 구조를, CDR1 및 CDR2 서열에 의해 및 부분적으로 정의된 CDR3 서열에 의해 구별된다. IMGT 명명법에서  $V\alpha$  유형은 고유한 TRAV 번호로 지칭하고,  $V\beta$  유형은 고유한 TRBV 숫자로 지칭한다. 면역 글로불린 항체와 TCR 유전자에 관한 보다 상세한 정보는 다음을 참조한다: international ImMunoGeneTics information system®, Lefranc M-P et al (Nucleic Acids Res. 2015 Jan;43 (Database issue): D413-22; and <http://www.imgt.org/>).
- [0018] 그러므로 하나의 추가적 또는 대안적인 구현에서 본 발명의 항원 인식 구조체는 다음의 표 1에 나와 있는 바와 같이 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열이 조합으로 구성되며, 이들은 CDR3 서열과 함께 해당되는 가변 쇄 대립형질을 표시한다. 그러므로 적어도 한 개, 바람직하게는 세 개 모두의 CDR 서열(CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 본 발명의 항원 인식 구조체가 바람직하다. 바람직하게는, 본 발명의 항원 인식 구조체는 본원에 개시된 하나의 개별 TCR 가변 영역의 각각의 CDR1 내지 CDR3을 포함한다(다음의 표 1 및 실시예 섹션 참조).
- [0019] 본원에서 사용된 "특이성" 또는 "항원 특이성" 또는 주어진 항원에 대한 "특이적"이란 용어는 항원 인식 구조체가 상기 항원이 HLA에 의해 제시되고, 바람직하게는 HLA A2에 의해 제시되는 경우, 상기 항원에, 바람직하게는 TAA 항원에, 보다 바람직하게는 높은 결합성으로 결합할 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 만약 TCR을 발현하는 T 세포가 TAA 에피토프 및 본원에서 다음에 제공된 항원들과 같은 낮은 농도(예: 약 10 내지 11 mol/1, 10 내지 10 mol/1, 10 내지 9 mol/1, 10 내지 8 mol/1, 10 내지 7 mol/1, 10 내지 6 mol/1, 10 내지 5 mol/1)의 TAA 항원으로 펠스된 표적 세포와 함께 공동배양 시 적어도 200 pg/ml 이상(예: 250 pg/ml 이상, 300 pg/ml 이상, 400 pg/ml 이상, 500 pg/ml 이상, 600 pg/ml 이상, 700 pg/ml 이상, 1000 pg/ml 이상, 2,000 pg/ml 이상, 2,500 pg/ml 이상, 5,000 pg/ml 이상)의 인터페론  $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )를 분비한다면, 항원 인식 구조체로서 TCR이 TAA에 대해 "항원성 특이성"을 갖는다고 간주할 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 만약 TCR을 발현하는 T 세포가 낮은 농도의 TAA 항원으로 펠스된 표적 세포와 공동배양 시 형질도입되지 않은 배경 수준의 IFN- $\gamma$ 의 적어도 2배에 해당하는 IFN- $\gamma$ 를 분비한다면, TCR이 TAA에 대해 "항원성 특이성"을 갖는다고 간주할 수 있다. 위에서 기술한 이러한 "특이성"은 예를 들어 ELISA로 분석할 수 있다.
- [0020] 본 발명의 한 대안적 또는 추가적 구현에서, 항원 인식 구조체가 TAA 유래 항원성 웨티드에 선택적으로 결합하며; 바람직하게 그 TAA 항원성 웨티드가 서열번호 133에 나와 있는 아미노산 서열을 갖는 단백질 에피토프 또는 웨티드이거나 그 변이체이며, 상기 변이체는 3개 이하, 바람직하게는 3개, 가장 바람직하게는 한 개 이하의 아

미노산 위치의 아미노산 소실, 추가, 삽입 또는 치환이다. 일부 구현에서 본 발명의 항원 인식 구조체가 서열번호 132 내지 142 및 154 내지 162에 명시된 어느 하나의 변형된 MAGEA1-003 웨티드에 선택적으로 결합한다. 일부 바람직한 구현에서 본 발명의 항원 인식 구조체가 서열번호 143 내지 152에 명시된 어느 하나의 변형된 MAGEA1-003 웨티드에 선택적으로 결합하지 않는다.

[0021] "선택성" 또는 "선택적 인식/결합"이란 용어는 바람직하게는 단 하나의 특이적 에피토프를 선택적으로 인식하거나 이에 결합하며 다른 에피토프에 대해 교차반응성을 전혀 보이지 않거나 실질적으로 보이지 않는, TCR이나 항체와 같은 항원 인식 구조체의 성질을 지칭하는 것으로 이해한다. 바람직하게는 "선택성" 또는 "선택적 항원/결합"은 항원 인식 구조체(예: TCR)가 바람직하게 단 하나의 특이적 에피토프를 선택적으로 인식하거나 이에 결합하며, 바람직하게는 다른 에피토프에 대해 교차반응성을 전혀 보이지 않거나 실질적으로 보이지 않으며, 상기 항원 인식 구조체가 다른 에피토프 및 다른 단백질에 대해 교차반응성을 전혀 보이지 않거나 실질적으로 보이지 않도록 상기 에피토프가 하나의 단백질에 고유한 것을 의미한다.

[0022] 본 발명에 따른 항원 인식 구조체는 바람직하게는 항체 또는 그 유도체 또는 단편, 또는 T 세포 수용체(TCR) 또는 그 유도체 또는 단편으로부터 선택된다. 본 발명의 항체나 TCR의 유도체 또는 단편은 바람직하게는 모 분자의 항원 결합/인식 능력, 특히 상기 설명된 특이성 및/또는 선택성을 보유해야 한다. 그러한 결합 기능성은 본 원에서 정의된 CDR3 영역의 존재에 의해 유지될 수 있다.

[0023] 본 발명의 한 구현에서, 발명의 TCR은 주조직적합 복합체(MHC) 클래스 I 의존 방식으로 TAA 항원을 인식할 수 있다. 본원에 사용된 "MHC 클래스 I 의존 방식"은 MHC 클래스 I 분자의 환경 내에서 TCR이 TAA 항원에 결합 시 면역 반응을 유발한다는 의미이다. MHC 클래스 I 분자는 당업계에서 알려진 일체의 MHC 클래스 I 분자일 수 있으며, 예를 들어 HLA-A 분자이다. 본 발명의 바람직한 한 구현에서, MHC 클래스 I 분자는 HLA-A2 분자이다.

[0024] 본 발명은 단일 쇄 항원 인식 구조체와 이중 쇄 인식 구조체 모두를 제공한다.

[0025] 한 구현에서, TCR  $\alpha$  가변 도메인은 표 1에 나와 있는 TCR  $\alpha$  도메인에 대해 하나 이상의 돌연변이를 갖고/거나 TCR  $\beta$  가변 도메인은 표 1에 나와 있는 TCR  $\alpha$  도메인에 대해 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 한 구현에서, TCR  $\alpha$  가변 도메인 및/또는 TCR  $\beta$  가변 도메인에서 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 TCR은 TAA 웨티드-HLA 분자 복합체에 대해 결합 친화도 및/또는 결합 반감기를 가지며, 이는 비돌연변이 TCR  $\alpha$  도메인 및/또는 비돌연변이 TCR  $\beta$  가변 도메인을 포함하는 TCR의 결합 반감기의 적어도 2배이다.

[0026] 본 설명의 TCR  $\alpha$  쇄는 또한 TCR  $\alpha$  막획단 도메인 및/또는 TCR  $\alpha$  세포간 도메인을 포함할 수 있다. 본 설명의 TCR  $\beta$  쇄는 또한 TCR  $\beta$  막획단 도메인 및/또는 TCR  $\beta$  세포간 도메인을 포함할 수 있다.

[0027] 본 발명은 특히 항원 인식 구조체 또는 그 단편 또는 유도체로서 TCR을 제공한다. TCR은 바람직하게는 인간의 TCR이며, 이는 인간 TCR 유전자로부터 생성되므로 인간 TCR 서열을 포함하는 것으로 이해된다. 더 나아가, 본 발명의 TCR은 인간 기원이며 본 발명의 TAA 항원을 특이적으로 인식하는 특징을 가질 수 있다.

[0028] 본 발명의 또 다른 구현은 면역 반응을 유도하는 상기 설명의 항원 인식 구조체를 추가적으로 또는 대안적으로 제공하는데, 바람직하게는 그 면역 반응이 인터페론(IFN)  $\gamma$  수준의 증가의 특징을 가진다.

[0029] 본 발명의 TCR은 단일 쇄  $\alpha$  또는  $\beta$ , 또는  $\gamma$  및  $\delta$ , 또는 대체적으로  $\alpha$  및  $\beta$  쇄 또는  $\gamma$  및  $\delta$  쇄 둘 모두로 구성되는 이중 쇄 구조체로 제공될 수 있다.

[0030] 본 발명의 항원 인식 구조체는 TCR  $\alpha$  또는  $\gamma$  쇄, 및/또는 TCR  $\beta$  또는  $\delta$  쇄를 포함할 수 있으며, 상기 TCR  $\alpha$  또는  $\gamma$  쇄는 서열번호 3, 15, 27, 39, 51, 63, 75, 87, 99 및 111로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 CDR3을 포함하고/거나 TCR  $\beta$  또는  $\delta$  쇄는 서열번호 9, 21, 33, 45, 57, 69, 81, 93, 105 및 117로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 CDR3을 포함한다.

[0031] 가장 바람직하게는, 공개 내용이 본원에 개시된 TCR 쇄(표 1 참조)의 CDR1에서 CDR3 영역의 하나, 둘 또는 모두를 포함하는 항원 인식 구조체를 지칭하는 일부 추가적인 구현에서, 그러한 항원 인식 구조체가 바람직할 수 있으며, 이는 3개 또는 2개 이하, 바람직하게는 단 1개의 변형된 아미노산 잔기를 갖는 본 발명의 해당 CDR 서열을 포함한다. 변형된 아미노산 잔기는 아미노산 삽입, 결실 또는 치환으로부터 선택될 수 있다. 가장 바람직한 것은 3개, 2개, 바람직하게는 단 1개의 변형된 아미노산 잔기가 해당 CDR 서열의 첫 번째 또는 마지막 아미노산 잔기이다. 변형이 치환인 경우, 일부 구현에서는 그러한 치환이 바람직하게 보존적 아미노산 치환이다.

[0032] 본 발명의 항원 인식 구조체가 이중 쇄 TCR 또는 그 항원 결합 단편과 같은 적어도 2개의 아미노산 쇄로 구성되

는 경우, 항원 인식 구조체는 제1 폴리펩티드 쇄에 서열번호 3에 따른 아미노산 서열 및 제2 폴리펩티드 쇄에 서열번호 9에 따른 아미노산 서열, 또는 제1 폴리펩티드 쇄에 서열번호 15에 따른 아미노산 서열 및 제2 폴리펩티드 쇄에 서열번호 21에 따른 아미노산 서열, 또는 제1 폴리펩티드 쇄에 서열번호 27에 따른 아미노산 서열 및 제2 폴리펩티드 쇄에 서열번호 33에 따른 아미노산 서열, 또는 제1 폴리펩티드 쇄에 서열번호 39에 따른 아미노산 서열 및 제2 폴리펩티드 쇄에 서열번호 45에 따른 아미노산 서열, 또는 제1 폴리펩티드 쇄에 서열번호 51에 따른 아미노산 서열 및 제2 폴리펩티드 쇄에 서열번호 57에 따른 아미노산 서열, 또는 제1 폴리펩티드 쇄에 서열번호 63에 따른 아미노산 서열 및 제2 폴리펩티드 쇄에 서열번호 69에 따른 아미노산 서열, 또는 제1 폴리펩티드 쇄에 서열번호 75에 따른 아미노산 서열 및 제2 폴리펩티드 쇄에 서열번호 81에 따른 아미노산 서열, 또는 제1 폴리펩티드 쇄에 서열번호 87에 따른 아미노산 서열 및 제2 폴리펩티드 쇄에 서열번호 93에 따른 아미노산 서열, 또는 제1 폴리펩티드 쇄에 서열번호 99에 따른 아미노산 서열 및 제2 폴리펩티드 쇄에 서열번호 105에 따른 아미노산 서열, 또는 제1 폴리펩티드 쇄에 서열번호 111에 따른 아미노산 서열 및 제2 폴리펩티드 쇄에 서열번호 117에 따른 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 위에서 언급된 임의의 이중 쇄 TCR 또는 그 항원 결합 단편들이 본 발명의 바람직한 TCR이다. 일부 구현에서, 본 발명의 이중 쇄 TCR의 CDR3이 돌연변이될 수 있다. 상기 제공된 서열번호 3, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111 및 117의 CDR3 서열의 돌연변이는 바람직하게는 3개 이하, 바람직하게는 2개 이하, 가장 바람직하게는 1개 이하의 아미노산 잔기의 치환, 결실, 부가 또는 삽입을 포함한다. 일부 구현에서, 첫 번째 폴리펩티드 쇄는 TCR  $\alpha$  또는  $\gamma$  쇄일 수 있고, 두 번째 폴리펩티드 쇄는 TCR  $\beta$  또는  $\delta$  쇄일 수 있다.  $\alpha\beta$  또는  $\gamma\delta$  TCR의 조합이 바람직하다.

[0033] TCR 또는 이의 항원 결합 단편은 일부 구현에서 TCR  $\alpha$  및 TCR  $\beta$  쇄 또는  $\gamma$  및  $\delta$  쇄로 구성된다. 이러한 이 중 쇄 TCR은 각 쇄 가변 영역 내에서 포함되며 각 가변 영역은 하나의 CDR1, 하나의 CDR2 및 하나의 CDR3 서열을 포함한다. TCR은 서열번호 4 및 서열번호 10(R26P1A9), 또는 서열번호 16 및 서열번호 22(R26P2A6); 또는 서열번호 28 및 서열번호 34(R26P3H1) 또는 서열번호 40 및 서열번호 46(R35P3A4), 또는 서열번호 52 및 서열번호 58(R37P1C9), 또는 서열번호 64 및 서열번호 70(R37P1H1), 또는 서열번호 76 및 서열번호 82(R42P3A9), 또는 서열번호 88 및 서열번호 94(R43P3F2), 또는 서열번호 100 및 서열번호 106(R43P3G5), 또는 서열번호 112 및 서열번호 118(R59P2E7)의 가변 쇄 아미노산 서열에서 포함된 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함한다.

[0034] 본 발명의 일부 구현은 TCR, 또는 TCR  $\alpha$  및 TCR  $\beta$  쇄로 구성된 이의 단편에 대한 것으로, 상기 TCR은 각각 서열번호 4 및 10; 또는 각각 16 및 22; 또는 각각 28 및 34; 또는 각각 40 및 46; 또는 각각 52 및 58; 또는 각각 64 및 70; 또는 각각 76 및 82; 또는 각각 88 및 94; 또는 각각 100 및 106; 또는 각각 112 및 118에 따라  $\alpha$  및  $\beta$  쇄로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 또는 바람직하게 100% 서열 동일성을 갖는 가변 영역 서열들을 포함한다.

[0035] 본 발명의 TCR은 일체의 포유동물(예: 인간, 쥐, 원숭이, 토끼, 당나귀, 생쥐)과 같은 일체의 적절한 종으로부터 유래된 불변 영역을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 한 구현에서, 발명의 TCR은 인간 불변 영역을 추가로 포함한다. 일부 바람직한 구현에서, 본 발명의 TCR의 불변 영역은 TCR 발현과 안정성을 증가시킬 수 있는, 예를 들어, 이질성 서열, 바람직하게는 마우스 서열의 도입에 의해 약간 변경될 수 있다.

[0036] 본 발명의 일부 구현은 TCR 또는 TCR  $\alpha$  및 TCR  $\beta$  쇄로 구성된 이의 단편에 관한 것으로, 상기 TCR은 각각 서열번호 5 및 11; 또는 각각 17 및 23; 또는 각각 29 및 35; 또는 각각 41 및 47; 또는 각각 53 및 59; 또는 각각 65 및 71; 또는 각각 77 및 83; 또는 각각 89 및 95; 또는 각각 101 및 107; 또는 각각 113 및 119에 따라  $\alpha$  및  $\beta$  쇄로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 또는 바람직하게 100% 서열 동일성을 갖는 불변 영역을 포함한다.

[0037] 본 발명의 TCR  $\alpha$  또는  $\gamma$  쇄는 또한 서열번호 1, 13, 25, 37, 49, 61, 73, 85, 97 및 109로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 CDR1, 및/또는 서열번호 1, 13, 25, 37, 49, 61, 73, 85, 97 및 109로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 CDR2를 추가로 포함할 수 있다.

[0038] 본 발명에 따라 TCR  $\beta$  또는  $\delta$  쇄는 또한 서열번호 7, 19, 31, 43, 55, 67, 79, 91, 103 및 115로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 CDR1, 및/또는 서열번호 8, 20, 32, 44, 56, 68, 80, 92, 104 및 116으로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 CDR2를 추가로 포함할 수 있다.

[0039] 추가의 구현에서 항원 인식 구조가 TCR의 결합 단편을 포함할 수 있고 상기 결합 단편이 서열번호 1, 2, 3 또는 7, 8, 9 또는 13, 14, 15 또는 19, 20, 21 또는 25, 26, 27 또는 31, 32, 33 또는 37, 38, 39 또는 43, 44, 45 또는 49, 50, 51 또는 55, 56, 57 또는 61, 62, 63 또는 67, 68, 69 또는 73, 74, 75 또는 79, 80, 81 또는 85, 86, 87 또는 91, 92, 93 또는 97, 98, 99 또는 103, 104, 105 또는 109, 110, 111 또는 115, 116, 117의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열로부터 임의적으로 선택되는 CDR1 내지 CDR3을 포함한다.

[0040] 본 발명의 추가적 구현에서 본원의 다른 곳에서 기술된 항원 인식 구조체가 TCR 또는 이의 단편이고 하나 이상의 TCR  $\alpha$  및 하나의 TCR  $\beta$  쇄 서열로 구성되고, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 1 내지 3의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 7 내지 9의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 13 내지 15의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 19 내지 21의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 25 내지 27의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 31 내지 33의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 37 내지 39의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 43 내지 45의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 49 내지 51의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 55 내지 57의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 61 내지 63의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 67 내지 69의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 73 내지 75의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 79 내지 81의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 85 내지 87의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 91 내지 93의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 97 내지 99의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 103 내지 105의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 109 내지 111의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 115 내지 117의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함한다.

[0041] 본 발명의 추가적 구현에서 이 문서의 이전에 기술된 항원 인식 구조체가 TCR 또는 그 단편이며, 하나 이상의 TCR  $\alpha$  및 하나의 TCR  $\beta$  쇄 서열을 포함하고, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열의 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 16의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열의 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열의 서열번호 34의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열의 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 52의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열의 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 64의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열의 서열번호 70의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 76의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열의 서열번호 82의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 88의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열의 서열번호 94의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 100의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열의 서열번호 106의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 112의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열의 서열번호 118의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함한다.

[0042] 본 발명의 추가적인 구현에서, 본원에서 앞서 기술한 항원 인식 구조체는 서열번호 5, 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113 및 119로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 및 100% 서열 동일성을 갖는 TCR 불변 영역을 더욱 포함하는 TCR 또는 이의 단편이고, 바람직하게는 그 TCR이 하나 이상의 TCR  $\alpha$  및 하나의 TCR  $\beta$  쇄 서열로 구성되며, TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 5, 17, 29, 41, 53, 65, 77, 89, 101 및 113으로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어

도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 불변 영역을 포함한다.

[0043]

본원에서 이전에 기술된, 서열번호 6의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 첫 번째 TCR 쇄, 및 서열번호 12의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 두 번째 TCR 쇄를 포함하는 항원 인식 구조체 또한 공개된다. 본 발명은 또한 서열번호 18의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 첫 번째 TCR 쇄, 및 서열번호 24의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 두 번째 TCR 쇄를 포함하는 TCR을 제공한다. 추가적인 구현에서 본 발명은 TCR이며, 서열번호 30의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 첫 번째 TCR 쇄, 및 서열번호 36의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 두 번째 TCR 쇄를 포함하는 항원 인식 구조체를 제공한다. 추가적인 구현에서 본 발명은 TCR이며, 서열번호 42의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제1 TCR 쇄, 및 서열번호 48의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제2 TCR 쇄를 포함하는 항원 인식 구조체를 제공한다. 추가적인 구현에서 본 발명은 TCR이며, 서열번호 54의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제1 TCR 쇄, 및 서열번호 60의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제2 TCR 쇄를 포함하는 항원 인식 구조체를 제공한다. 추가적인 구현에서 본 발명은 TCR이며, 서열번호 66의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제1 TCR 쇄, 및 서열번호 72의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제2 TCR 쇄를 포함하는 항원 인식 구조체를 제공한다. 추가적인 구현에서 본 발명은 TCR이며, 서열번호 78의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제1 TCR 쇄, 및 서열번호 84의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제2 TCR 쇄를 포함하는 항원 인식 구조체를 제공한다. 추가적인 구현에서 본 발명은 TCR이며, 서열번호 90의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제1 TCR 쇄, 및 서열번호 96의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제2 TCR 쇄를 포함하는 항원 인식 구조체를 제공한다. 추가적인 구현에서 본 발명은 TCR이며, 서열번호 102의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제1 TCR 쇄, 및 서열번호 108의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제2 TCR 쇄를 포함하는 항원 인식 구조체를 제공한다. 추가적인 구현에서 본 발명은 TCR이며, 서열번호 114의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제1 TCR 쇄, 및 서열번호 120의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제2 TCR 쇄를 포함하는 항원 인식 구조체를 제공한다.

[0044]

본원에서 사용된 용어 "쥐파" 또는 "인간"은 항원 인식 구조체 또는 TCR이나 본원에서 기술된 TCR의 모든 성분(예: 상보성 결정 영역(CDR), 가변 영역, 불변 영역,  $\alpha$  쇄 및/또는  $\beta$  쇄)을 지칭하는 경우, 이것은 생쥐나 인간 비재배열된 TCR 자리 각각으로부터 유래한 TCR(또는 그 성분)을 의미한다.

[0045]

본 발명의 한 구현에서, 키메라 TCR이 제공되며, 여기서 TCR 쇄는 복수의 종으로부터의 서열을 포함한다. 바람직하게, 본 발명의 TCR은  $\alpha$  쇄의 인간 가변 영역, 및 예를 들어, 쥐파 TCR  $\alpha$  쇄의 쥐파 불변 영역을 포함하는  $\alpha$  쇄를 포함할 수 있다.

[0046]

한 구현에서, 본 발명의 TCR은 상기 구현에 따른 인간 가변 영역 및 인간 불변 영역을 포함하는 인간 TCR이다.

[0047]

일부 구현에서 항원 인식 구조체는 쥐파화되거나 인간화된다. 이러한 용어들은 외부 종의 아미노산이 본 발명의 구조체로 도입될 때 사용된다.

[0048]

본 발명의 TCR은 단일 쇄 TCR(scTCR)로서 제공될 수 있다. scTCR은 첫 번째 TCR 쇄(예:  $\alpha$  쇄)의 가변 영역의 폴리펩티드, 및 두 번째 전체(전장) TCR 쇄(예:  $\beta$  쇄)의 폴리펩티드 또는 이의 반대를 포함할 수 있다. 더욱이, scTCR은 2개 이상의 폴리펩티드를 함께 연결하는 하나 이상의 링커를 임의적으로 포함할 수 있다. 링커는 예를 들어 웨პ티드일 수 있으며, 이는 본원에서 기술된 바와 같이 2개의 단일 쇄를 함께 연결한다. 또한 본 발명의 그러한 scTCR도 제공되며, 이것은 IL-2, IL-7 또는 IL-15와 같은 인간 사이토кин에 융합된다.

[0049]

본 발명에 따른 항원 인식 구조체는 적어도 2개의 scTCR 문자를 포함하는 다합체 복합체의 형태로서 제공될 수

있으며, 상기 scTCR 분자는 적어도 1개의 비오틴 모이어티 또는 다른 교차하는 분자/링커에 각각 융합되며 또한 상기 scTCR은 비오틴-스트렙타비딘 상호작용에 의해 상호연결되어 상기 다합체 복합체의 형성을 허용한다. 다합체 TCR 생성에 대해 당업계에서 알려진 유사한 접근방식 또한 가능하며 본 공개 내용에 포함된다. 또한 2개가 넘는 본 발명의 scTCR을 포함하는 더 높은 차수의 다합체 복합체가 제공된다.

[0050] 본 발명의 목적 상, TCR이란 하나 이상의 TCR  $\alpha$  또는  $\gamma$  및/또는 TCR  $\beta$  또는  $\delta$  가변 도메인을 갖는 모이어티이다. 일반적으로 이에는 TCR  $\alpha$  가변 도메인과 TCR  $\beta$  가변 도메인 모두, 대안적으로는 TCR  $\gamma$  가변 도메인과 TCR  $\delta$  가변 도메인 모두 포함된다. 이것은  $\alpha\beta/\gamma\delta$  이질이합체일 수 있거나, 단일 쇄 형태일 수 있다. 입양 요법에서의 사용을 위해,  $\alpha\beta$  또는  $\gamma\delta$  이질이합체 TCR은 예를 들어 세포질 및 막횡단 도메인을 모두 갖는 전장 쇄로서 형질주입될 수 있다. 원한다면, 해당 불변 도메인의 잔기 사이에 도입된 이황화 결합이 존재할 수 있다.

[0051] 바람직한 한 구현에서, 항원 인식 구조체는 인간 TCR이거나 이의 단편 또는 유도체이다. 인간 TCR 또는 이의 단편 또는 유도체는 TCR이며, 이것은 상응하는 인간 TCR 서열의 50% 이상을 구성한다. 바람직하게는, TCR 서열의 적은 부분만 인공적 기원이거나 다른 종으로부터 유래한다. 하지만 키메라 TCR, 예를 들어 불변 도메인에서 쥐과 서열을 가진 인간 기원으로부터 유래한 것이 유리하다고 알려져 있다. 그러므로 특히 바람직한 것은 본 발명에 의거한 TCR이며, 이것은 그 불변 도메인의 세포외 부분에서 쥐과 서열을 포함한다.

[0052] 그리하여 발명의 항원 인식 구조체는 인간 백혈구 항원(HLA) 의존 방식으로, 바람직하게는 HLA-A02 의존 방식으로 그 항원을 인식할 수 있는 것이 또한 바람직하다. 본 발명의 환경 상 "HLA 의존 방식"이라는 용어는, 항원 인식 구조체가 항원 웨პ티드가 상기 HLA에 의해 제시되는 경우 항원에만 결합한다는 의미이다.

[0053] 한 구현에서 본 발명에 의거한 항원 인식 구조체는 바람직하게는 면역 반응을 유도하며, 바람직하게는 그 면역 반응이 인터페론(IFN)  $\gamma$  수준의 증가의 특징을 가진다.

[0054] 또한 본원에서 기술된 어떠한 TCR(또는 그 기능적 변이체)의 기능적 부분, 예를 들어 실시예 항목과 표 1에서 제공된 R26P1A9, R26P2A6, R26P3H1, R35P3A4, R37P1C9, R37P1H1, R42P3A9, R43P3F2, R43P3G5 및 R59P2E7로부터 선택되는 어느 하나의 TCR의 기능적 부분을 포함하는 폴리웨პ티드가 본 발명에서 제공된다. 본원에서 사용된 용어 "폴리웨პ티드"에는 올리고웨პ티드가 포함되며 하나 이상의 웨პ티드 결합에 의해 연결된 단일 쇄의 아미노산을 지칭한다. 본 발명의 폴리웨პ티드에 있어, 기능적 부분은 그것이 한 부분인 TCR(또는 그 기능적 변이체)의 연속적 아미노산(단, 그 기능적 부분은 바람직하게는 여기의 표 2에 공개된 바와 같이 TAA 항체에 특이적으로 결합해야 한다) 및 웨პ티드 MAGEA1-003\_A1 내지 A9(서열번호 134 내지 142) 및 MAGEA1-003\_T1 내지 T9(서열번호 154 내지 162)를 포함하는 일체의 부분일 수 있다. TCR(또는 그 기능적 변이체)을 언급할 때 사용되는 "기능적 부분"이라는 용어는 본 발명의 TCR(또는 그 기능적 변이체)의 어느 한 일부나 단편을 지칭하며, 그 일부나 단편은 그 자체가 일부인(모 TCR 또는 그 모 기능적 변이체) TCR(또는 그 기능적 변이체)의 생물학적 활성도를 보유한다. 기능적 부분은 예를 들어, 모 TCR(또는 그 기능적 변이체)와 유사한 정도로, 같은 정도로 또는 더 높은 정도로 TAA 항원에(HLA 의존 방식으로) 특이적으로 결합하는 능력 또는 암의 검출, 치료 또는 예방하는 능력을 보유하는 TCR(또는 그 기능적 변이체)의 일부들을 망라한다. 모 TCR(또는 그 기능적 변이체)에 기준하여, 기능적 부분은 모 TCR 가변 서열(또는 그 기능적 변이체)의 예를 들어, 약 10%, 25%, 30%, 50%, 68%, 80%, 90%, 95% 이상을 포함할 수 있다.

[0055] 기능적 부분은 그 부분의 아미노 또는 카르복시 말단 또는 두 말단 모두에서 추가의 아미노산을 포함할 수 있으며, 그 추가의 아미노산은 모 TCR이나 그 기능적 변이체의 아미노산 서열에서 발견되지 않는다. 바람직하게, 추가의 아미노산이 기능적 부분의 생물학적 기능, 예를 들어 TAA 항원에 특이적으로 결합; 및/또는 암의 검출, 암의 치료나 예방 등의 능력을 보유를 방해하지 않는다. 더 바람직하게, 추가의 아미노산이 모 TCR이나 그 기능적 변이체의 생물학적 활성도와 비교하여 생물학적 활성도를 강화시킨다.

[0056] 폴리웨პ티드는 TCR의  $\alpha$  및  $\beta$  쇄 중 하나 또는 모두의 기능적 부분 또는 본 발명의 그 기능적 변이체를 포함할 수 있으며, 이는 TCR의  $\alpha$  쇄 및/또는  $\beta$  쇄의 가변 영역(들)의 하나 이상의 CDR1, CDR2 및 (바람직하게는) CDR3을 포함하는 기능적 부분이나 본 발명의 그 기능적 변이체와 같은 것이다. 본 발명의 한 구현에서, 폴리웨პ티드는 서열번호 3, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111 및 117의 아미노산 서열(본 발명의 TCR에서 가변 영역들의 CDR3), 또는 이들의 조합을 포함하는 기능적 부분을 포함할 수 있다. 본 발명의 한 구현에서, 본 발명의 폴리웨პ티드는 예를 들어, 위에 명시된 CDR 영역의 조합을 포함하는 본 발명의 가변 영역 또는 이의 기능적 변이체를 포함할 수 있다. 이러한 측면에서, 폴리웨პ티드는 서열번호 4, 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112 및 118 중 어느 하나의 아미노산 서

열(본 발명의 TCR에서  $\alpha$  또는  $\beta$  쇄의 가변 영역들)을 포함할 수 있다.

[0057] 일부 경우에서, 본 발명의 구조체는 서열번호 1 내지 120(CDR 서열, 불변 및 가변 영역, 및 전장 서열) 또는 그 기능적 단편에 따른 서열을 포함하는 하나 또는 둘의 폴리펩티드 쇄를 포함할 수 있으며, 또한 예를 들어, 면역 글로불린이나 그 부분을 인코딩하는 아미노산과 같은 다른 아미노산 서열을 추가로 포함하며, 본 발명의 단백질은 융합 단백질일 수 있다. 이러한 점에서, 본 발명은 또한 하나 이상의 다른 폴리펩티드와 함께 본원에서 기술된 하나 이상의 발명의 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 다른 폴리펩티드는 융합 단백질의 별개의 폴리펩티드로 존재할 수 있거나, 폴리펩티드로 존재할 수 있으며, 이는 본원에서 기술된 발명의 폴리펩티드의 하나와 함께 틀로(일렬로) 발현된다. 다른 폴리펩티드에는 일체의 펩티드나 단백질성 분자 또는 그 부분이 포함될 수 있으며, 면역글로불린, CD3, CD4, CD8, MHC 분자, CD1 분자(예: CD1a, CD1b, CD1c, CD1d 등)가 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.

[0058] 융합 단백질은 하나 이상의 발명의 폴리펩티드 사본 및/또는 하나 이상의 기타 폴리펩티드 사본을 포함할 수 있다. 예를 들어, 융합 단백질은 발명의 폴리펩티드 및/또는 기타 폴리펩티드의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 이상의 사본을 포함할 수 있다. 융합 단백질을 만드는 적합한 방법들은 당업계에서 알려져 있으며, 예를 들어 재조합 방법이 포함된다. 본 발명의 일부 구현에서, 본 발명의 TCR(및 그 기능적 부분 및 기능적 변이체), 폴리펩티드 및 단백질은  $\alpha$  쇄와  $\beta$  쇄를 연계시키고  $\gamma$  쇄와  $\delta$  쇄를 연계시키는 링커를 포함하는 단일 단백질로서 발현될 수 있다. 이에 관해서, TCR(및 그 기능적 변이체 및 기능적 부분), 폴리펩티드, 및 본 발명의 TCR의 가변 영역의 아미노산 서열을 포함하는 본 발명의 단백질은 또한 링커 폴리펩티드를 추가로 포함할 수 있다. 링커 펩티드는 숙주 세포 내 재조합 TCR(그 기능적 부분 및 기능적 변이체 포함), 폴리펩티드 및/또는 단백질의 발현을 유리하게 원활하게 할 수 있다. 링커 펩티드는 임의의 적절한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 단일 쇄 TCR 구조체를 위한 링커 서열은 당업계에 잘 알려져 있다. 그러한 단일 쇄 구조체는 1개 또는 2개의 불변 도메인 서열을 추가로 포함할 수 있다. 숙주 세포에 의한 링커 펩티드를 포함하는 구조체의 발현 시, 링커 펩티드는 분할되어 분리된  $\alpha$  및  $\beta$  쇄, 및 분리된  $\gamma$  및  $\delta$  쇄를 초래할 수도 있다.

[0059] TCR 쇄의 잘못 짹짓기를 피하기 위해 본 발명의 TCR을 변형시킬 수 있다. "잘못 짹짓기"란 용어는 본 발명의 TCR  $\alpha/\gamma$  또는  $\beta/\delta$  삽입유전자의 TCR 쇄와 내인성 TCR  $\alpha/\gamma$  또는  $\beta/\delta$  쇄 사이의 잘못된 짹짓기와 관련되어, 삽입유전자 TCR  $\alpha/\beta/\gamma/\delta$  이종이합체의 희석된 세포 표면 발현을 초래하며, 이는 변형된 T 세포의 기능적 결합성을 감소시킨다. 바람직하게는, IMGT 번호매김에 따라 TCR 가변 도메인에서 위치 44의 Q가 본 발명의 TCR의 하나 또는 두 쇄에 있는 다른 아미노산에 의해 치환된다. 이 치환은 바람직하게 R, D, E, K, I, W 및 V로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0060] 위에서 이미 언급된 바와 같이, 본 발명의 TCR의 결합 기능성은 항체의 구조를 안에서 제공될 수 있다. 예를 들어, 추가의 3, 2 또는 1개의 N 및/또는 C 말단 틀 잔기를 포함할 수 있는 본 발명의 TCR의 CDR 서열은 항체 가변 중쇄/경쇄 서열 안으로 직접 이식될 수 있다. 다양한 문법적 형태로 사용되는 "항체"란 용어는 본원에서 면역글로불린 분자 및 면역글로불린 분자의 면역 글로불린 활성적 부분, 즉, 항체 결합 부위나 파라토프를 함유하는 분자를 지칭한다. 그러한 분자는 면역글로불린 분자의 "항원 결합 단편"으로도 불린다. 본 발명은 항체 또는 그 항체 결합 부분을 추가로 제공하며, 이는 본원에서 기술된 항원에 특이적으로 결합한다. 항체는 당업계에서 알려진 어떠한 유형의 면역글로불린이라도 될 수 있다. 예를 들어, 항체는 모든 아이소형의 것일 수 있으며, 예를 들어 IgA, IgD, IgE, IgG, IgM 등이다. 항체는 단클론 또는 다클론일 수 있다. 항체는 자연적으로 발생하는 항체일 수 있으며, 예를 들어 생쥐, 토끼, 염소, 말, 닭, 햄스터, 인간 등 포유동물로부터 분리되거나 정제된 항체이다. 대체적으로, 항체는 유전자 조작된 항체, 예를 들어 인간화된 항체나 키메라 항체일 수 있다. 항체는 단량체 또는 중합체 형태일 수 있다.

[0061] 용어 "항체"에는 세포 내 발현 항체(intrabodies), 키메라 항체, 온전한 인간 항체, 인간화된 항체(예: "CDR-융합"에 의해 생성된), 항체 단편 및 이질접합 항체(예: 이중특이성 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디 등)와 같은 유전자 조작된 또는 달리 변형된 형태의 면역글로불린이 포함되지만 이로써 제한되지는 않는다. 용어 "항체"에는 시스-디아바디 및 미니바디가 포함된다. 그리하여 "항체" 또는 "항체같은 구조체"에 대해 본원에 제공되는 모든 각각의 구현은 달리 명백히 표기되지 않는 한, 이중특이성 항체, 디아바디, scFv 단편, 키메라 항체 수용체(CAR) 구조체, 디아바디 및/또는 미니바디의 구현으로 또한 구상된다. 용어 "항체"에는 면역글로불린 계열의 폴리펩티드 또는 비공유적으로, 가역적으로 및 특이적 방식으로 상응하는 항원, 바람직하게는 본원에 개시된 본 발명의 TAA에 결합할 수 있는 면역글로불린의 단편을 포함하는 폴리펩티드가 포함된다. 예시적 항체의 구조 단위는 사합체를 포함한다. 일부 구현에서, 전장 항체는 각 쌍이 하나의 "경쇄" 및 하나의 "중쇄"(이황화 결합을 통해 연결됨)를 갖는 2개의 동일한 쌍으로 구성될 수 있다. 항체 구조 및 동형은 당업자에게 잘 알려져 있다.

져 있다(예: Janeway's Immunobiology, 제9판, 2016).

[0062]

포유동물의 인식된 면역글로불린 유전자에는 κ, λ, α, γ, δ, ε 및 μ 불변 영역 유전자들, 및 무수한 면역글로불린 가변 영역 유전자들이 포함된다(면역글로불린 유전자에 관한 상세한 정보는 다음을 참조한다: ImMunoGeneTics information system®, Lefranc M-P et al, Nucleic Acids Res. 2015 Jan, 43(Database issue): D413-22; 및 <http://www.imgt.org/>). 전장 쇄에서, 경쇄는 κ 또는 λ로 분류된다. 전장 쇄에서, 중쇄는 γ, μ, α, δ 또는 ε으로 분류되며, 이것은 다시 면역글로불린계인 IgG, IgM, IgA, IgD, IgE를 각각 정의한다. 각 쇄의 N 말단은 항원 인식에 일차적으로 책임이 있는 약 100 내지 110개 이상의 아미노산으로 이루어진 가변 영역을 정의한다. 가변 경쇄(VL) 및 가변 중쇄(VH)는 경쇄 및 중쇄의 이러한 영역을 각각 지칭한다. 본 발명에서 사용되는 "항체"는 항체 및 그 단편의 모든 변이를 망라한다. 그리하여 본 개념의 범위에는 전장 항체, 키메라 항체, 인간화된 항체, 단일 쇄 항체(scFv), Fab, Fab', 및 동일한, 본질적으로 동일한 또는 유사한 결합 특이성을 갖는 이러한 단편들(예: F(ab')2)의 다합체 버전들이 속한다. 일부 구현에서 항체는 본 발명의 웨პ티드 TAA에 특이적으로 결합한다. 본 발명에 따른 바람직한 항원 인식 구조체에는 항체 중쇄, 바람직하게는 그 가변 도메인 또는 그 항체 결합 단편 및/또는 항체 경쇄, 바람직하게는 그 가변 도메인 또는 그 항원 결합 단편이 포함된다. 유사하게 이황화물 안정화 가변 영역 단편(dsFv)은 재조합 DNA 기술에 의해 만들 수 있지만, 본 발명의 항체 단편은 이러한 항체 단편의 예시적 유형으로 제한되지 않는다. 또한 항체나 그 항체 결합 부분은 예를 들어 방사능동위원소, 형광단(예: 플루오레세인 이소티오시안산염(FITC), 피코에리트린(PE)), 효소(예: 알칼리성 인산분해효소, 양고추냉이 과산화효소) 및 원소 입자(예: 금 입자)를 포함하도록 변형시킬 수 있다. 일부 경우에서, TCR CDR3 서열은 약간 변형될 수 있지만 서열번호 3, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111 및 117에서 제공된 CDR3 서열에 비해 바람직하게는 3개 아미노산 잔기 이하로, 바람직하게는 2개만, 가장 바람직하게는 단 하나의 아미노산 위치에서 변형될 수 있다. 바람직하게는 항체는 표 1에 있는 본 발명의 TCR에 대해 표시된 바와 같이 CDR3, 바람직하게는 CDR1 내지 CDR3 영역의 모든 조합을 포함하며, 각 사례에서 독립적으로, 이러한 서열에 비해 선택적으로 3개 또는 2개 이하, 바람직하게는 1개의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 갖는다.

[0063]

항체를 만드는 적절한 방법은 당업계에서 알려져 있다. 예를 들어, 표준 히브리도마 방법은 예를 들어 다음에 기술되어 있다: Kohler and Milstein, Eur. J. Immunol., 5, 51 1-519 (1976), Harlow and Lane (eds.), Antibodies: A Laboratory Manual, CSH Press (1988), 및 C.A. Janeway et al. (eds.), Immunobiology, 제8판, Garland Publishing, New York, NY (2011). 대체적으로, EBV-히브리도마 방법(Haskard and Archer, J. Immunol. Methods, 74(2), 361-67 (1984) 및 Roder et al, Methods Enzymol, 121, 140-67 (1986))과 같은 다른 방법들 및 박테리오파지 벡터 발현 시스템(예: Huse et al., Science, 246, 1275-81 (1989))이 당업계에서 알려져 있다. 또한 비인간 동물에서 항체를 생산하는 방법은 예를 들어, 미국 특허 번호 5,545,806, 5,569,825 및 5,714,352, 및 미국 특허 공개 번호 2002/0197266에 기술되어 있다.

[0064]

본 발명의 일부 구현은 또한 TCR 또는 기능적 단편 및 그 폴리웨პ티드에 관한 것으로 이는 가용성 TCR이다. 본원에 사용된 용어 "가용성 T 세포 수용체"는 자연 TCR의 이질이합체 절단된 변이체를 지칭하며, 이것은 TCR α 쇄 및 β 쇄의 세포의 부분들, 예를 들어 이황화 결합에 의해 연계되지만 자연 단백질의 막횡단 및 세포질(cytosolic) 도메인이 결여된 것들을 포함한다. 용어 "가용성 T 세포 수용체 α 쇄 서열 및 가용성 T 세포 수용체 β 쇄 서열"은 막횡단 및 세포질 도메인이 결여된 TCR α 쇄 및 β 쇄 서열을 지칭한다. 가용성 TCR α 쇄 및 β 쇄의 서열(아미노산 또는 핵산)은 자연 TCR 내 상응하는 서열과 동일할 수 있거나 상응하는 자연 TCR에 비해 변이체 가용성 TCR α 쇄 및 β 쇄를 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "가용성 T 세포 수용체"는 변이체 또는 비변이체 가용성 TCR α 쇄 및 β 쇄 서열을 망라한다. 그 변이는 가용성 TCR α 쇄 및 β 쇄 서열의 가변 또는 불변 영역에 있을 수 있으며, 아미노산 결실, 삽입, 치환 돌연변이 및 핵산 서열의 변경(이것은 아미노산 서열을 변경시키지 않음)을 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다. 어떠한 경우에도 본 발명의 가용성 TCR은 모 분자의 결합 기능성을 보유 한다.

[0065]

위의 문제는 또한 본 발명의 항원 인식 구조체를 인코딩하는 핵산 또는 위에서 언급된 단백질이나 폴리웨პ티드 구조체 중 어느 하나에 의해서 추가로 해결된다. 핵산은 바람직하게는 (a) 본 발명에 따른 항원 인식 구조체를 인코딩하는 가닥을 갖거나; (b) (a)의 가닥에 상보적인 가닥을 갖거나; (c) 염격한 조건하에서 (a) 또는 (b)에 기술된 분자와 혼성화하는 가닥을 갖는다. 염격한 조건이 당업자에게 알려져 있으며 구체적으로 Sambrook 등의 "분자 클로닝"에 나와 있다. 이에 추가하여, 핵산은 추가의 서열을 임의적으로 가지며, 이는 단백질에 상응하는 핵산 서열의 발현을 위해 구체적으로 포유동물/인간 세포에서의 발현을 위해 필요하다. 사용된 핵산은 세포에서 웨პ티드에 상응하는 핵산 서열의 발현을 허용하는데 적합한 벡터에 포함될 수 있다. 하지만 핵산은 수지상 세포

와 같은 고전적 항원 제시 세포로 제약될 수 있는 항원 제시 세포를 자체의 세포 표면 상의 상응하는 단백질을 생산하는 방식으로 형질전환하는 데에도 사용될 수 있다.

[0066] 일부 구현에서, 항원 인식 구조체의 폴리펩티드가 핵산에 의해 인코딩될 수 있으며 생체 내 또는 시험관 내 발현이 가능하다. 그리하여 일부 구현에서, 항원 인식 구조체를 인코딩하는 핵산이 제공된다. 일부 구현에서, 한 핵산이 본 발명의 항원 인식 구조체의 한 부분이나 단량체(예를 들어 본 발명의 TCR의 두 쇄 가운데 하나)를 인코딩하고/거나, 다른 핵산이 본 발명의 항원 인식 구조체의 다른 부분이나 단량체(예를 들어 TCR의 두 쇄 가운데 다른 하나)를 인코딩한다. 일부 구현에서, 핵산이 2개 이상의 항원 인식 구조체 폴리펩티드 쇄, 예를 들어, 적어도 2개의 TCR 쇄를 인코딩한다. 복수의 항원 인식 구조체 쇄를 인코딩하는 핵산에는 적어도 두 쇄 서열 사이의 핵산 절단 부위가 포함될 수 있으며, 2개 이상의 쇄 서열 사이의 전사 또는 번역 시작 부위를 인코딩하는 것이 가능하고/거나 2개 이상의 항원 인식 구조체 쇄 사이의 단백질 분해성 표적 부위를 인코딩할 수 있다.

[0067] 본원에서 사용된 "핵산"에는 "폴리뉴클레오티드", "올리고뉴클레오티드" 및 "핵산 분자"가 포함되며, 일반적으로 DNA나 RNA의 중합체를 의미하는데 이것은 자연적 출처로부터 한 가닥이나 두 가닥으로 합성되거나 얻을 수 있을 수 있으며(예: 분리 및/또는 정제함), 그 출처는 자연적, 비자연적 또는 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있고, 또한 자연적, 비자연적 또는 변형되지 않은 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오티드 사이에서 발견되는 포스포디에스테르 대신 포스포로아미데이트 결합이나 포스포로티오에이트 결합과 같은 변형된 인터뉴클레오티드 결합을 포함할 수 있다.

[0068] 바람직하게는, 본 발명의 핵산은 재조합이다. 본원에서 사용된 "재조합"이란 용어는 (i) 살아 있는 세포에서 복제가 가능한 핵산 분자에 자연 또는 합성 핵산 세그먼트를 결합시켜 살아 있는 세포 외부에 구성되는 분자 또는 (ii) 위의 (i)에서 기술한 것들의 복제로부터 얻어지는 분자를 지칭한다. 본원의 목적상, 복제는 시험관 내 복제 또는 생체 내 복제일 수 있다. 핵산은 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질 또는 본원에서 기술한 기능적 부분이나 이의 기능적 변이체를 인코딩하는 일체의 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다.

[0069] 더욱이, 본 발명은 또한 위에서 기술한 본 발명에 따른 핵산을 포함하는 벡터를 제공한다. 바람직하게, 벡터는 발현 벡터 또는 재조합 발현 벡터이다. "재조합 발현 벡터"란 용어는 본 발명의 환경에서 적절한 숙주 세포 안에서 mRNA, 단백질 또는 폴리펩티드의 발현을 허용하는 핵산 구조체를 지칭한다. 본 발명의 재조합 발현 벡터는 일체의 적합한 재조합 벡터일 수 있으며, 일체의 적합한 숙주의 형질전환이나 형질주입에 사용될 수 있다. 적합한 벡터에는 플라즈미드와 바이러스와 같이 전파 및 팽창을 위해 또는 발현을 위해 또는 두 가지 모두를 위해 고안된 것들이 포함된다. 동물 발현 벡터의 예에는 pEUK-C1, pMAM 및 pMAMneo가 포함된다. 바람직하게는, 재조합 발현 벡터는 예를 들어 레트로바이러스 벡터와 같은 바이러스 벡터이다. 재조합 발현 벡터는 전사 및 번역 개시 및 종료 코돈과 같은 숙주 세포의 유형(예: 박테리아, 균류, 식물 또는 동물)에 특이적인 조절 서열을 포함하며, 그 안으로 벡터가 개입되어 그 안에서 본 발명의 핵산의 발현이 수행될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 벡터에는 형질전환되거나 형질감염된 숙주의 선택을 허용하는 하나 이상의 표지자 유전자가 포함될 수 있다. 재조합 발현 벡터는 본 발명의 구조체를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열에 또는 본 발명의 구조체를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열에 상보적이거나 이를 혼성화하는 뉴클레오티드 서열에 작동할 수 있도록 연결되는 자연적 또는 규범적 프로모터를 포함할 수 있다. 프로모터의 선택에는 예를 들어 강한, 약한, 유도가능한, 조직 특이적 및 발육 특이적 프로모터가 포함된다. 프로모터는 비바이러스성 프로모터 또는 바이러스성 프로모터일 수 있다. 본 발명의 재조합 발현 벡터는 일시적 발현, 안정한 발현 또는 둘 모두를 위해 설계할 수 있다. 또한 재조합 발현 벡터는 구성적 발현이나 유도가능 발현을 위해 만들 수 있다.

[0070] 본 발명은 또한 본 발명에 의거하는 항원 인식 구조체를 포함하는 숙주 세포에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명의 숙주 세포는 본원에서 앞서 기술한 핵산이나 벡터를 포함한다. 숙주 세포는 진핵 세포, 예를 들어 식물, 동물, 균류 또는 조류일 수 있거나, 원핵 세포, 예를 들어 세균이나 원생동물일 수 있다. 숙주 세포는 배양된 세포 또는 일차 세포, 즉, 예를 들어 인간같은 생물로부터 직접 분리된 것일 수 있다. 숙주 세포는 유착 세포 또는 부유 세포, 즉, 부유 상태로 성장하는 세포일 수 있다. 재조합 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질 생산의 목적을 위해, 숙주 세포는 바람직하게 포유동물 세포이다. 가장 바람직하게는, 숙주 세포는 인간 세포이다. 숙주 세포는 일체의 세포 유형일 수 있으며, 임의의 유형의 조직으로부터도 유래할 수 있고, 또한 어떠한 발육 단계의 것일 수도 있지만, 숙주 세포는 바람직하게는 말초 혈액 백혈구(PBL) 또는 말초 혈액 단핵세포(PBMC)이다. 더욱 바람직하게는, 숙주 세포는 T 세포이다. T 세포는 배양된 T 세포, 예를 들어 일차 T 세포와 같은 모든 T 세포 또는 배양된 세포주 예를 들어 Jurkat, SupT1 등으로부터 유래한 T 세포 또는 포유동물에서 얻어진 T 세포, 바람직하게는 인간 환자로부터의 T 세포나 T 세포 전구체일 수 있다. 포유동물로부터 얻는 경우, T 세포는 다수의 출처로부터 얻을 수 있으며 혈액, 골수, 림프절, 흉선 또는 기타 조직이나 유체가 포함되지만 이에 제한되지는

않는다. T 세포는 또는 보강하거나 정제할 수 있다. 바람직하게는, T 세포는 인간 T 세포이다. 보다 바람직하게는, T 세포는 인간으로부터 분리된 T 세포이다. T 세포는 모든 유형의 T 세포일 수 있고 모든 발육 단계일 수 있으며, CD4 양성 및/또는 CD8 양성, CD4 음성 조력 T 세포, 예를 들어 Th1 및 Th2 세포, CD8 양성 T 세포(예: 세포 독성 T 세포), 종양 침윤 세포(TIL), 기억 T 세포, 자연 T 세포 등이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, T 세포는 CD8 양성 T 세포 또는 CD4 양성 T 세포이다.

[0071] 바람직하게는, 본 발명의 숙주 세포는 림프구이며, 바람직하게는 CD4 양성 또는 CD8 양성 T 세포와 같은 T 림프 구다. 숙주 세포는 더 나아가 바람직하게 TAA 발현 종양 세포에 대해 특이적인 종양 반응성 T 세포이다.

[0072] 본 발명의 목적은 또한 TAA 특이적 항원 인식 구조체 또는 세포주를 발현하는 TAA 특이적 항원 인식 구조체의 제조 방법에 의해 해결되며, 그 방법은 다음을 포함한다:

[0073] a) 적절한 숙주 세포를 제공하는 단계;

[0074] b) 본원에 공개된 발명에 따른 항원 인식 구조체를 인코딩하는 코딩 서열을 포함하는 유전자 구조체를 제공하는 단계;

[0075] c) 상기 적절한 숙주 세포 안으로 상기 유전자 구조체를 도입하는 단계; 및

[0076] d) 상기 적절한 숙주 세포에 의해 상기 유전자 구조체를 발현하는 단계.

[0077] 이 방법은 상기 적절한 숙주 세포 상에 상기 항원 인식 구조체의 세포 표면 표지의 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0078] 다른 바람직한 구현에서, 유전자 구조체는 상기 코딩 서열에 작동가능하게 연계되는 프로모터 서열을 포함하는 발현 구조체이다.

[0079] 바람직하게는, 상기 항원 인식 구조체가 포유동물 기원의 구조체, 바람직하게는 인간 기원의 구조체이다. 본 발명의 방법에서 사용을 위한 바람직한 적절한 숙주 세포는 인간 세포와 같은 포유동물 세포, 특히 인간 T 림프구다. 본 발명에서의 사용을 위한 T 세포는 본원에서 앞서 상세히 기술되어 있다.

[0080] 또한, 상기 항원 인식 구조체가 변형된 TCR이며, 상기 변형이 표지자 또는 치료에 활성적인 물질과 같은 기능적 도메인의 추가인 구현들도 본 발명에 망라된다. 더욱이, 내인성 막횡단 영역 대신에 대체 막 고정 도메인과 같은 대체 도메인을 갖는 TCR이 망라된다.

[0081] 바람직하게 유전자 구조체를 상기 적절한 숙주 세포에 도입하는 형질주입 시스템은 레트로바이러스성 벡터 시스템이다. 그러한 시스템은 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0082] 한 구현에서 세포로부터 항원 인식 구조체의 분리 및 정제, 및 임의적으로 T 세포에서 번역된 항원 인식 구조체-단편의 재구성에 대한 추가의 방법 단계 또한 본 발명에 포함된다.

[0083] 본 발명의 대안적인 양태에서는, 본원에서 앞서 기술된 바와 같이 종양 세포에 대해 특이적이며 높은 결합성을 갖는 T 세포 수용체(TCR)의 생산 방법에 의해 T 세포가 제공되거나 획득되거나 획득될 수 있다. 이러한 T 세포는 본 발명의 방법에서 사용된 숙주 세포, 예를 들어 인간이나 비인간 T 세포 바람직하게는 인간 TCR에 의존한다.

[0084] 이 문서에서 항원 인식 구조체(항체일 수 있는 예)와 같은 폴리펩티드의 맥락에서 사용된 "분리된"이란 용어는, 치료, 진단, 예방, 연구 또는 다른 사용을 방해할 단백질이나 폴리펩티드 또는 기타 오염물질로부터 정화되는 폴리펩티드를 지칭한다. 본 발명에 따른 항원 인식 구조체가 재조합, 합성 또는 변형된(비자연적) 항원 결합 구조체일 수 있다. 이 문서에서 핵산이나 세포의 맥락에서 사용된 "분리된"이란 용어는 그 치료, 진단, 예방, 연구 또는 다른 사용을 방해할 DNA, RNA, 단백질 또는 폴리펩티드나 기타 오염물질(다른 세포와 같은)로부터 정화되는 핵산이나 세포를 지칭하거나 재조합, 합성 또는 변형된(비자연적) 핵산을 지칭한다. 이 맥락에서, "재조합" 단백질/폴리펩티드 또는 핵산이 재조합 기법을 사용하여 만들어진다. 재조합 핵산 및 단백질을 생산하는 방법 및 기법은 당업계에서 잘 알려져 있다.

#### 치료 방법 및 질병

[0085] 본 발명의 한 추가적인 양태는 의학에서의 사용을 위하여 본원에서 공개된 항원 인식 구조체, 핵산, 벡터, 약학 조성물 및/또는 숙주 세포에 관한 것이다. 한 바람직한 구현에서 의학에서의 사용에는 악성 또는 양성 종양 질병과 같은 종양 질병의 진단, 예방 및/또는 치료에서의 사용이 포함된다. 종양 질환은 예를 들어 암이나 상기

종양 질환의 종양 세포에서 TAA의 발현에 의해 특징지어지는 종양 질환이다.

[0087]

위에서 언급된 항원 인식 구조체 및 그로부터, 본 공개에 의거하여 유래된 그에 대해 또는 상기를 인코딩하는 기타 물질의 의학적 적용에 있어, 치료 및/또는 진단할 질환은 일체의 증식성 질환일 수 있고, 바람직하게는 본 발명의 TAA 또는 TAA 에피토프 서열의 발생에 의해 특징지어지는, 급성 림프구성 암, 급성 골수성 백혈병, 포상 횡문근육종, 콜암, 뇌암, 유방암, 항문, 항문관 또는 직장항문의 암, 눈의 암, 간내 담관의 암, 관절의 암, 목, 담낭 또는 흉막의 암, 코, 비강 또는 중이의 암, 구강의 암, 질의 암, 외음부의 암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수암, 결장암, 식도암, 자궁경부암, 위장관계 카르시노이드 종양, 신경아교종, 호지킨 림프종, 하인두암, 신장암, 후두암, 간암, 폐암, 악성 중피종, 흑색종, 다발성 골수종, 비인두암, 비호지킨 림프종, 구인두의 암, 난소암, 음경의 암, 췌장암, 복막, 장막 및 장간막 암, 후두암, 전립선암, 직장암, 신장암, 피부암, 소장암, 연조직암, 위암, 고환암, 갑상선암, 자궁의 암, 요관암 및 방광암 등 일체를 포함하는 일체의 암일 수 있다. 선호되는 암은 자궁 경부, 구인두, 항문, 항문관, 직장항문, 질, 외음부, 또는 음경의 암이다. 특히 바람직한 암은 바람직하게는 흑색종, 위장암 및 위암을 비롯한 TAA 양성 암이다.

[0088]

본 발명의 구조체, 단백질, TCR 항체, 폴리펩티드 및 핵산은 특히 면역 요법, 바람직하게는 입양 T 세포 요법에서의 사용을 위한 것이다. 본 발명의 화합물의 투여에는, 예를 들어 본 발명의 T 세포를 상기 환자에 주입하는 것이 관여할 수 있다. 바람직하게는, 그러한 T 세포는 환자의 자가 T 세포이고, 본 발명의 핵산이나 항원 인식 구조체와 함께 시험관 내 형질도입된다.

[0089]

본 발명의 항원 인식 구조체, TCR, 폴리펩티드, 단백질(그 기능적 변이체 포함), 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포(그 모집단 포함) 및 항체(그 항원 결합 부분 포함)는 본원에서 이하 집합적으로 "본 발명의 TCR 물질"로 지칭하며, 약학 조성물과 같은 조성물로 배합할 수 있다. 이러한 점에서, 본 발명은 본원에서 기술한 항원 인식 구조체, TCR, 폴리펩티드, 단백질, 기능적 부분, 기능적 변이체, 핵산, 발현 벡터, 숙주 세포(그 모집단 포함) 및 항체(그 항원 결합 부분 포함), 및 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 및/또는 안정화제 중 어느 하나를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 본 발명의 TCR 물질 중 어느 하나를 포함하는 본 발명의 약학 조성물은 하나보다 많은 본 발명의 TCR 물질(예: 폴리펩티드 및 핵산) 또는 2개 이상의 다른 TCR(그 기능적 부분 및 기능적 변이체 포함)을 포함할 수 있다. 대체적으로, 약학 조성물이 화학요법 제제(예: 아스파라기나제, 부술판, 카보플라틴, 시스플라틴, 다우노루비신, 독소루비신, 플루오로우라실, 켐시타빈, 히드록시우레아, 메토트렉세이트, 파클리탁셀, 리툭시맙, 빈블라스틴, 빙크리스틴 등)와 같은 다른 약학적으로 활성인 제제(들)이나 약물(들)과의 조합으로서 발명의 TCR 물질을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 담체는 약학적으로 허용가능한 담체이다. 약학 조성물에 대하여, 담체는 고려 중인 본 발명의 특정적인 TCR 물질에 관계적으로 사용되는 담체 중 어느 하나일 수 있다. 그러한 약학적으로 허용가능한 담체는 당업자에게 잘 알려져 있으며 일반 대중에게 즉시 제공될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 담체는 사용 조건하에서 유해한 부작용이나 독성이 없는 것이 바람직하다.

[0090]

그리하여 본원에서 기술된 본 발명의 제품 중 어느 하나 및 본 발명의 TCR 물질, 구체적으로 일체의 단백질, 핵산 또는 숙주 세포를 포함하는 약학 조성물이 또한 제공된다. 바람직한 한 구현에서 약학 조성물은 면역 요법 바람직하게는 양자 세포 요법을 위한 것이다.

[0091]

바람직하게는, 본 발명의 TCR 물질은 주사, 예를 들어 정맥 내로 투여된다. 본 발명의 TCR 물질이 본 발명의 TCR(또는 그 기능적 변이체)을 발현하는 숙주 세포인 경우, 주입을 위한 세포의 약학적으로 허용가능한 담체는 예를 들어, 생리학적 식염수(물에 든 약 0.90% w/v의 NaCl, 물에 든 약 300 mOsm/L의 NaCl, 또는 물 1리터당 약 9.0 g의 NaCl), NORMOSOL R 전해질 용액(Abbott, Chicago, IL), PLASMA-LYTE A(Baxter, Deerfield, IL), 물에 든 약 5% 텍스트로스 또는 텅거 젖산액과 같은 일체의 등장성 담체를 포함할 수 있다. 한 구현에서 약학적으로 허용가능한 담체는 인간 혈청 알부멘으로 보완된다.

[0092]

본 발명의 목적상, 투여되는 본 발명의 TCR 물질의 수량이나 용량(예: 본 발명의 TCR 물질이 하나 이상의 세포 일 때 세포의 수)은 합당한 시간의 틀에 걸쳐 시험대상자나 동물에서 영향을 미치는 데(예: 치료 또는 예방 반응) 충분할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 TCR 물질의 용량은 암 항원과의 결합하거나, 투여 시점부터 약 2시간 이상의 기간 동안(예: 12 내지 24시간 이상) 암의 검출, 치료 또는 예방에 충분해야 한다. 특정 구현에서 상기 시간 기간은 더 길 수 있다. 상기 용량은 발명의 특정 TCR 물질의 유효성, 동물(예: 인간)의 상태 및 치료활동(예: 인간)의 체중에 의해 결정될 것이다.

[0093]

본 발명의 약학 조성물, TCR(그 기능적 변이체 포함), 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포 또는 세포의 집단을 암이나 TAA 양성 전암 상태의 치료나 예방의 방법에 사용할 수 있다고 사료된다. T 세포와 같은 세포에 의해 또는 세포 상에서 발현되는 경우, 본 발명의 TCR(또는 관련된 발명의 폴리펩티드 또는 단백질

및 그 기능적 변이체)이 본 발명의 TAA 항원을 발현하는 표적 세포에 대해 바람직하게는 상기 표적 세포의 표면에서 MHC I 또는 II를 통해 TAA 웹티드를 제시하는 면역 반응을 매개할 수 있도록, 본 발명의 TAA에 특이적으로 결합되는 것으로 생각된다. 이러한 점에서 본 발명은 포유동물에서 한 병태, 특히 암의 치료나 예방의 방법을 제공하며, 상기 방법은 약학 조성물, 항원 인식 구조체, 특히 TCR(및 그 기능적 변이체), 폴리웹티드, 또는 본 원에서 기술한 단백질, 일체의 핵산 또는 어느 한 TCR(및 그 기능적 변이체), 폴리웹티드, 본원에서 기술한 단백질 중 어느 하나를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 재조합 발현 벡터 또는 일체의 숙주 세포 또는 핵산이나 재조합 벡터(이는 본 발명의 일체의 구조체(및 그 기능적 변이체), 폴리웹티드 또는 본원에서 기술한 단백질 중 어느 하나를 인코딩함)를 포함하는 세포의 집단 중 어느 하나를 포유동물의 질병을 치료하기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하여, 여기서 병태는 바람직하게는 본 발명의 TAA를 발현하는 암과 같은 암이다.

[0094] 본 발명에서 유용한 약학적으로 허용가능한 담체나 희석제의 예는 SPGA와 같은 안정화제, 탄수화물(예: 솔비톨, 만니톨, 전분, 수크로스, 포도당, 텍스트란), 알부민이나 카세인과 같은 단백질, 소 혈청이나 탈지유와 같은 단백질 함유 제제 및 완충액(예: 인산염 완충액)을 포함한다.

[0095] 본원에서 사용된 "치료" 및 "예방"이라는 용어 및 그로부터 유래하는 단어들은 반드시 100% 또는 완전한 치료나 예방을 내포하는 것은 아니다. 대신, 다양한 정도의 치료나 예방이 있으며 당업자는 이익이나 치료 효과의 가능성성을 갖는 것으로 이를 인식한다. 이러한 점에서 본 발명의 방법들은 포유동물의 병태에 대하여 일체의 수량이나 일체의 수준의 치료나 예방을 제공할 수 있다. 더욱이, 본 발명의 방법에 제공되는 치료나 예방은 치료나 예방 대상인 병태(예: 암) 또는 병태의 증상의 치료나 예방을 포함할 수 있다. 예를 들어, 치료나 예방은 종양의 퇴행 촉진을 포함할 수 있다. 또한 본원에서의 목적상, "예방"은 병태의 발생, 또는 증상 또는 그 병태를 지연시키는 것을 막라할 수 있다.

[0096] 본 발명은 또한 본 설명의 TCR, 핵산 또는 숙주 세포와 하나 이상의 화학 요법제 및/또는 방사선 요법과 병용하는 투여를 포함하는 암 치료의 방법에 관한 것이다.

[0097] 본 발명의 다른 양태는 또한 시험대상자나 환자로부터 얻은 샘플과 같은 (생물학적) 샘플에서 TAA 단백질이나 MHC의 복합체 및 TAA 단백질(TAA 단백질의 에피토프)를 검출하는 방법에 관한 것으로, 이는 그 샘플을 상기 TAA 웹티드에 또는 TAA 웹티드/MHC 복합체에 특이적으로 결합하는 항원 인식 구조체와의 접촉 및 상기 항원 인식 구조체와 상기 TAA 웹티드 사이의 또는 TAA 웹티드/MHC 복합체에 대한 결합의 검출을 포함한다. 일부 구현에서, 항원 인식 구조체는 TCR이나 항체 또는 유사한 구조체들이거나, 바람직하게는 본 발명에서 기술된 내용에 따른 항원 인식 구조체이다. 일부 구현에서, (생물학적) 샘플은 종양이나 암(본원의 다른 곳에서 기술된 것들의 하나와 같은)의 샘플이며 예를 들어 종양이나 암 세포를 포함하는 샘플이다.

[0098] 또한 다음을 포함하는 암 치료를 필요로 하는 시험대상자에서 암 치료의 방법이 제공된다. :

[0099] a) 상기 시험대상자로부터 세포를 분리하는 단계;

[0100] b) 형질전환된 세포의 생산을 위해 본 발명의 항원 인식 구조체를 인코딩하는 하나 이상의 벡터를 갖는 세포를 형질전환시키는 단계;

[0101] c) 복수의 형질전환된 세포의 생산을 위해 형질전환된 세포를 팽창시키는 단계; 및

[0102] d) 복수의 형질전환된 세포를 상기 시험대상자에게 투여하는 단계.

[0103] 또한 다음을 포함하는 암 치료를 필요로 하는 시험대상자에서 암의 치료 방법이 제공된다:

[0104] a) 건강한 공여자로부터 세포를 분리하는 단계;

[0105] b) 형질전환된 세포의 생산을 위해 본 발명의 항원 인식 구조체를 인코딩하는 하나 이상의 벡터를 갖는 세포를 형질전환시키는 단계;

[0106] c) 복수의 형질전환된 세포의 생산을 위해 형질전환된 세포를 팽창시키는 단계; 및

[0107] d) 복수의 형질전환된 세포를 상기 시험대상자에게 투여하는 단계.

[0108] 또한 다음을 포함하는 생물학적 샘플에서의 암 검출의 방법이 제공된다:

[0109] a) 생물학적 샘플을 본 설명의 항원 인식 구조체와 접촉시키는 단계; 및

- [0110] b) 생물학적 검출에 대한 항원 인식 구조체의 결합을 검출하는 단계.
- [0111] 일부 구현에서 암의 검출 방법은 시험관 내, 생체 내 또는 동일 반응계에서 실행된다.
- [0112] 또한 포유동물에서 병태의 존재를 검출하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 (i) 포유동물의 하나 이상의 세포를 포함하는 샘플과 본 발명의 TCR(및 그 기능적 변이체), 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 밸런 백터, 숙주 세포, 세포의 모집단, 항체 또는 그 항원 결합 부분 또는 본원에서 기술한 약학 조성물 중 어느 하나와의 접촉으로써 복합체 형성 및 복합체 검출을 포함하며, 여기에서 복합체 검출은 포유동물에서 병태가 존재함을 나타내며, 상기 병태는 악성종양을 발현하는 TAA와 같은 암이다.
- [0113] 포유동물에서 병태 검출에 대한 본 발명의 방법에 있어, 세포의 샘플은 전세포, 그 용해물, 또는 전세포 용해물의 분획(예: 핵이나 세포질 분획), 전체 단백질 분획 또는 핵산 분획을 포함하는 세포일 수 있다.
- [0114] 본 발명의 검출 방법의 목적을 위해, 접촉은 포유동물에 대해 시험관 내 또는 생체 내에서 발생할 수 있다. 바람직하게는, 상기 접촉이 시험관 내이다.
- [0115] 또한 복합체의 검출은 당업계에 알려진 임의의 수의 방식을 통해 발생할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항원 인식 구조체(및 그 기능적 변이체), 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 밸런 백터, 숙주 세포, 세포의 모집단, 또는 항체 또는 TCR 또는 본원에서 기술한 그 항원 결합 부분을 예를 들어 방사성동위원소 형광단(예: 플루오레세인 이소티오시안산염 FITC, 피코에리트린 PE), 효소(예: 일칼리성 인산분해효소, 양고추냉이 과산화효소) 및 원소 입자(예: 금 입자)와 같은 검출가능한 표지자로 표지화할 수 있다.
- [0116] 숙주 세포나 세포의 모집단이 투여되는 본 발명의 방법의 목적상, 상기 세포는 포유동물에 대해 동종 또는 자가 세포일 수 있다. 바람직하게는, 상기 세포는 포유동물에 대해 자가 세포이다.
- [0117] 앞서 언급된 본 발명의 TCR 물질의 의학적 적용에 있어, 치료 및 진단 대상 암은 일체의 암일 수 있으며, 급성 림프구성 암, 급성 골수성 백혈병, 포상 횡문근육종, 골암, 뇌암, 유방암, 항문의 암, 항문, 항문관 또는 직장 항문의 암, 눈의 암, 간내 담관의 암, 관절의 암, 목, 방광 또는 흉막의 암, 코, 비강 또는 중이의 암, 구강의 암, 질의 암, 외음부의 암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수암, 결장암, 식도암, 자궁경부암, 위장관계 카르시노이드 종양, 신경아교종, 호지킨 림프종, 하인두암, 신장암, 후두암, 간암, 폐암, 악성 중피종, 흑색종, 다발성 골수종, 비인두암, 비호지킨 림프종, 구인두의 암, 난소암, 음경의 암, 췌장암, 복막, 장막 및 장간막 암, 인두암, 전립선암, 직장암, 신장암, 피부암, 소장암, 연조직암, 위암, 고환암, 갑상선암, 자궁의 암, 요관암 및 방광암 중 어느 하나를 포함한다. 선호되는 암은 자궁 경부, 구인두, 항문, 항문관, 직장항문, 질, 외음부, 또는 음경의 암이다. 특히 선호되는 암은 결장암, 직장암, 위장암 또는 위암과 같은 TAA 양성 암이다.
- [0118] 일반적으로, 본 발명은 본 발명에 의해 공개된 항원 인식 구조체, 핵산, 백터, 약학 조성물 및/또는 숙주 세포의 투여를 포함하는, 종양이나 종양 질환을 앓는 시험대상자의 치료를 위한 방법을 제공한다. 바람직하게는 상기 시험대상자가 그러한 치료를 필요로 하는 시험대상자이다. 바람직한 구현의 시험대상자는 포유동물 시험대상자, 바람직하게는 TAA 양성인 종양이나 종양 질환을 앓는 인간 환자이다.
- [0119] 본원에서 공개되는 내용에 관하여 본 발명은 또는 다음 항목들에 관한 것임이 이해될 것이다:
- [0120] 항목 1. 서열번호 3, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111 및 117로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 50% 서열 동일성을 갖는 하나 이상의 상보성 결정 영역(CDR) 3을 포함하는 항원 인식 구조체.
- [0121] 항목 2. 항목 1에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 상기 항원 인식 구조체가 본 발명의 항원성 펩티드의 TAA에 특이적으로 및/또는 선택적으로 결합할 수 있는 구조체.
- [0122] 항목 3. 항목 1 또는 항목 2에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 상기 항원 인식 구조체가 항체 또는 그 유도체 또는 단편 또는 T 세포 수용체(TCR) 또는 그 유도체 또는 단편인 구조체.
- [0123] 항목 4. 항목 1 내지 항목 3 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 상기 항원 인식 구조체가 인간 백혈구 항원(HLA) 제시된 TAA 항원성 펩티드에 결합하며, 상기 HLA가 선택적으로 A2 유형인 구조체.
- [0124] 항목 5. 항목 1 내지 항목 4 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 구조체가 서열번호 133 내지 142로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 에피토프, 바람직하게는 서열번호 133에 특이적으로 및/또는 선택적으로 결합하는 항원 인식 구조체.

- [0125] 항목 6. 항목 1 내지 항목 5 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 그 구조체가  $\alpha/\beta$ -TCR 또는 그 단편 또는 유도체이거나 그 구조체가  $\gamma/\delta$ -TCR 또는 그 단편 또는 유도체인 구조체.
- [0126] 항목 7. 항목 1 내지 항목 6 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 그 구조체가 인간 기원의 구조체이며 TAA 항원 웹티드를 특이적으로 및/또는 선택적으로 인식하는 특징을 가지는 구조체.
- [0127] 항목 8. 항목 1 내지 항목 7 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 상기 항원 인식 구조체가 시험대상자에서 면역 반응을 유도할 수 있으며, 선택적으로 그 면역 반응이 인터페론(IFN)  $\gamma$  수준 증가의 특징을 가지는 구조체.
- [0128] 항목 9. TCR  $\alpha$  또는  $\gamma$  쇄, 및/또는 TCR  $\beta$  또는  $\delta$  쇄를 포함하는 항목 1 내지 항목 8 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 상기 TCR  $\alpha$  또는  $\gamma$  쇄는 서열번호 3, 15, 27, 39, 51, 63, 75, 87, 99 및 111로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 CDR3을 포함하고/거나 TCR  $\beta$  또는  $\delta$  쇄는 서열번호 9, 21, 33, 45, 57, 69, 81, 93, 105 및 117로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 CDR3을 포함하는 구조체.
- [0129] 항목 10. 항목 9에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, TCR  $\alpha$  또는  $\gamma$  쇄는 또한 서열번호 1, 13, 25, 37, 49, 61, 73, 85, 97 및 109로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 CDR1, 및/또는 서열번호 2, 14, 26, 38, 50, 62, 74, 86, 98 및 110으로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 CDR2를 추가로 포함하는 구조체.
- [0130] 항목 11. 항목 9 또는 항목 10에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, TCR  $\beta$  또는  $\delta$  쇄는 또한 서열번호 7, 19, 31, 43, 55, 67, 79, 91, 103 및 115로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 CDR1, 및/또는 서열번호 8, 20, 32, 44, 56, 68, 80, 92, 104 및 116으로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 CDR2를 추가로 포함하는 구조체.
- [0131] 항목 12. 항목 1 내지 항목 11 중 어느 한 항에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 서열번호 4, 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112 및 118로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 TCR 가변 쇄 영역을 포함하는 구조체.
- [0132] 항목 13. 항목 1 내지 항목 12 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 상기 구조체가 인간화, 키메라화 및/또는 쥐파화되는 구조체.
- [0133] 항목 14. 항목 1 내지 항목 13 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, TCR의 결합 단편을 포함하고, 상기 결합 단편이 서열번호 1, 2, 3 또는 7, 8, 9 또는 13, 14, 15 또는 19, 20, 21 또는 25, 26, 27 또는 31, 32, 33 또는 37, 38, 39 또는 43, 44, 45 또는 49, 50, 51 또는 55, 56, 57 또는 61, 62, 63 또는 67, 68, 69 또는 73, 74, 75 또는 79, 80, 81 또는 85, 86, 87 또는 91, 92, 93 또는 97, 98, 99 또는 103, 104, 105 또는 109, 110, 111 또는 115, 116, 117의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열로부터 임의적으로 선택되는 CDR1 내지 CDR3을 포함하는 구조체.
- [0134] 항목 15. 항목 1 내지 항목 14 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 상기 구조체가 TCR 또는 그 단편이며 하나 이상의 TCR  $\alpha$  및 하나의 TCR  $\beta$  쇄 서열로 구성되고, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 1 내지 3의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 7 내지 9의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 13 내지 15의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 19 내지 21의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 25 내지 27의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 31 내지 33의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 37 내지 39의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 43 내지 45의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 49 내지 51의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 55 내지 57의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 61 내지 63의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하며,

상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 67 내지 69의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 73 내지 75의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 79 내지 81의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 85 내지 87의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 91 내지 93의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 97 내지 99의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 103 내지 105의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 109 내지 111의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 115 내지 117의 아미노산 서열을 갖는 CDR1 내지 CDR3 서열을 포함하는 구조체.

[0135]

항목 16. 항목 1 내지 항목 15 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 상기 구조체가 TCR 또는 이의 단편이고 하나 이상의 TCR  $\alpha$  및 하나의 TCR  $\beta$  쇄 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 16의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 34의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 52의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 64의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 70의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 76의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 82의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 88의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 94의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 100의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하며, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 106의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 112의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하거나, 상기 TCR  $\beta$  쇄 서열이 서열번호 118의 아미노산 서열을 갖는 가변 영역 서열을 포함하는 구조체.

[0136]

항목 17. 항목 1 내지 항목 16 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 그 구조체가 서열번호 5, 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113 및 119로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 및 100% 서열 동일성을 갖는 TCR 불변 영역을 추가로 포함하는 TCR 또는 이의 단편이고, 바람직하게는 그 TCR이 하나 이상의 TCR  $\alpha$  및 하나의 TCR  $\beta$  쇄 서열로 구성되며, TCR  $\alpha$  쇄 서열이 서열번호 5, 17, 29, 41, 53, 65, 77, 89, 101 및 113으로부터 선택되는 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 불변 영역을 포함하는 구조체.

[0137]

항목 18. 항목 1 내지 항목 17 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 서열번호 6의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 첫 번째 TCR 쇄, 및 서열번호 12의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 두 번째 TCR 쇄를 포함하는 구조체.

[0138]

항목 19. 항목 1 내지 항목 17 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 서열번호 18의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 첫 번째 TCR 쇄, 및 서열번호 24의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 두 번째 TCR 쇄를 포함하는 구조체.

[0139]

항목 20. 항목 1 내지 항목 17 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 서열번호 30의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 첫 번째 TCR 쇄, 및 서열번호 36의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 두 번째 TCR 쇄를 포함하는 구조체.

[0140]

항목 21. 항목 1 내지 항목 17 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 서열번호 42의 아미노산 서

열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제1 TCR 쇄, 및 서열번호 48의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제2 TCR 쇄를 포함하는 구조체.

[0141] 항목 22. 항목 1 내지 항목 17 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 서열번호 54의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제1 TCR 쇄, 및 서열번호 60의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제2 TCR 쇄를 포함하는 구조체.

[0142] 항목 23. 항목 1 내지 항목 17 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 서열번호 66의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제1 TCR 쇄, 및 서열번호 72의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제2 TCR 쇄를 포함하는 구조체.

[0143] 항목 24. 항목 1 내지 항목 17 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 서열번호 78의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제1 TCR 쇄, 및 서열번호 84의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제2 TCR 쇄를 포함하는 구조체.

[0144] 항목 25. 항목 1 내지 항목 17 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 서열번호 90의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제1 TCR 쇄, 및 서열번호 96의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제2 TCR 쇄를 포함하는 구조체.

[0145] 항목 26. 항목 1 내지 항목 17 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 서열번호 102의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제1 TCR 쇄, 및 서열번호 108의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제2 TCR 쇄를 포함하는 구조체.

[0146] 항목 27. 항목 1 내지 항목 17 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체에 있어서, 서열번호 114의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제1 TCR 쇄, 및 서열번호 120의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 제2 TCR 쇄를 포함하는 구조체.

[0147] 항목 28. 항목 1 내지 항목 27 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체를 인코딩하는 핵산.

[0148] 항목 29. 항목 28에 따른 핵산을 포함하는 벡터.

[0149] 항목 30. 항목 1 내지 항목 27 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체, 제28항에 따른 핵산 또는 제29항에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.

[0150] 항목 31. 항목 30에 따른 숙주 세포에 있어서, 그 세포가 림프구이며, 바람직하게는 T 림프구 또는 T 림프구 전구세포이며, 더욱 바람직하게는 CD4 또는 CD8 양성 T 세포인 숙주 세포.

[0151] 항목 32. 항목 1 내지 항목 27 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체, 항목 28에 따른 핵산, 항목 29에 따른 벡터 또는 항목 30 또는 항목 31에 따른 숙주 세포, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 안정화제 및/또는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

[0152] 항목 33. 의학에서의 사용을 위한, 항목 1 내지 항목 27 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체, 항목 28에 따른 핵산, 항목 29에 따른 벡터, 항목 30 또는 항목 31에 따른 숙주 세포 또는 항목 32에 따른 약학 조성물.

[0153] 항목 34. 증식성 질환의 진단, 예방 및/또는 치료를 위한 항목 33에 따른 사용을 위한 항원 인식 구조체, 핵산, 벡터, 숙주 세포 또는 약학 조성물에 있어서, 그 질병이 악성 또는 양성 종양 질병을 포함하는 항원 인식 구조체, 핵산, 벡터, 숙주 세포 또는 약학 조성물.

[0154] 항목 35. 항목 34에 따른 사용을 위한 항원 인식 구조체, 핵산, 벡터, 숙주 세포 또는 약학 조성물에 있어서, 종양 질병이 종양 질병의 종양 세포에서 TAA의 발현에 대해 특징지어지는 항원 인식 구조체, 핵산, 벡터, 숙주 세포 또는 약학 조성물.

- [0155] 항목 36. 항목 33 내지 항목 35 중 어느 한 항목에 따른 사용을 위한 항원 인식 구조체, 핵산, 벡터, 숙주 세포 또는 약학 조성물에 있어서, 의학에서의 사용이 입양 세포 이전을 임의적으로 포함하는 면역 요법에서의 사용이며, 그 면역 요법이 입양 자가 또는 이종 T 세포 요법을 포함하는 항원 인식 구조체, 핵산, 벡터, 숙주 세포 또는 약학 조성물.
- [0156] 항목 37. 세포주를 발현하는 TAA 특이적 항원 인식 구조체의 제조 방법으로서,
- [0157] a) 적절한 숙주 세포를 제공하는 단계;
- [0158] b) 항목 1 내지 항목 27 중 어느 한 항목에 따른 항원 인식 구조체를 인코딩하는 코딩 서열을 포함하는 유전자 구조체의 제공하는 단계;
- [0159] c) 상기 적절한 숙주 세포 안으로 상기 유전자 구조체를 도입하는 단계; 및
- [0160] d) 상기 적절한 숙주 세포에 의해 상기 유전자 구조체를 발현하는 단계를 포함하는 방법.
- [0161] 항목 38. 항목 37에 따른 방법에 있어서, 상기 항원 인식 구조체의 세포 표면 제시 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0162] 항목 39. 항목 37 또는 항목 38에 따른 방법에 있어서, 유전자 구조체가 상기 코딩 서열에 작동가능하게 연계되는 프로모터 서열을 포함하는 발현 구조체인 방법.
- [0163] 항목 40. 항목 37 내지 항목 39 중 어느 한 항목에 따른 방법에 있어서, 상기 항원 인식 구조체가 포유류 기원, 바람직하게는 인간 기원인 방법.
- [0164] 항목 41. 항목 37 내지 항목 40 중 어느 한 항목에 따른 방법에 있어서, 상기 적절한 숙주 세포가 선택적으로 인간 세포 및 인간 T 림프구로부터 선택되는 포유류 세포인 방법.
- [0165] 항목 42. 항목 37 내지 항목 41 중 어느 한 항목에 따른 방법에 있어서, 상기 항원 인식 구조체가 변형된 TCR이며, 상기 변형이 라벨을 포함하는 기능적 도메인 또는 막 고정 도메인을 포함하는 대안적인 도메인의 추가 단계를 포함하는 방법.
- [0166] 항목 43. 항목 42에 따른 방법에 있어서, 상기 항원 인식 구조체가  $\alpha/\beta$  TCR,  $\gamma/\delta$  TCR 또는 단일 쇄 TCR(scTCR)인 방법.
- [0167] 항목 44. 항목 37 내지 항목 43 중 어느 한 항목에 따른 방법에 있어서, 상기 유전자 구조체가 레트로바이러스 형질주입에 의해 상기 적절한 숙주 세포 안으로 도입되는 방법.
- [0168] 항목 45. 항목 37 내지 항목 44 중 어느 한 항목에 따른 방법에 있어서, 적절한 숙주 세포로부터 항원 인식 구조체의 분리 및 임의적으로 T 세포 내 항원 인식 구조체의 재구성 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0169] 항목 46. 위에 언급된 어느 한 항목의 TCR을 발현하는 효과적인 수의 T 세포, 핵산, 발현 벡터, 숙주 세포 및/ 또는 위에 언급된 항목의 약학 조성물의 환자에 대한 투여를 포함하여, 표적 세포가 TAA를 이상 발현하는 환자에서 표적 세포를 살해하는 방법.
- [0170] 항목 47. 위에 언급된 어느 한 항목의 TCR에 있어서,  $\alpha$  쇄가 서열번호 4의 아미노산 서열에 적어도 95% 동일한 TCR  $\alpha$  가변 도메인을 포함하며,  $\beta$  쇄가 서열번호 10의 아미노산 서열에 적어도 95% 동일한 TCR  $\beta$  가변 도메인을 포함하고, TCR이 TAA-펩티드 MHC 분자 복합체에 특이적으로 결합하는 TCR.
- [0171] 항목 48. 서열번호 4에 대해  $\alpha$  쇄에서 하나 이상의 돌연변이를 갖고/거나 서열번호 10에 대해  $\beta$  쇄에서 하나 이상의 돌연변이를 가진 위에 언급된 어느 한 항목의 TCR에 있어서, TCR이 TAA 펩티드-HLA 분자 복합체에 대해 결합 친화도를 가지며 같은 펩티드에 대해 돌연변이 되지 않은 TCR의 결합 반감기의 적어도 2배인 반감기를 가진 TCR.
- [0172] 항목 49. 서열번호 4에 대해  $\alpha$  쇄에서 하나 이상의 돌연변이를 갖고/거나 서열번호 10에 대해  $\beta$  쇄에서 하나 이상의 돌연변이를 가진 위에 언급된 어느 한 항목의 TCR에 있어서, TCR이 돌연변이 되지 않은 TCR에 비해 변경된 당화를 갖는 TCR.
- [0173] 항목 50. 위에 언급된 항목의 치료 방법에 있어서, TCR, 핵산, 발현 벡터, 숙주 세포 또는 약학 조성물이 적어도 24시간의 간격을 두고 적어도 두 번의 투여를 통해 투여되는 방법.
- [0174] 항목 51. 항목 50의 방법에 있어서, TCR, 핵산, 발현 벡터, 숙주 세포 또는 약학 조성물이 수일, 수주 또는 수

개월의 기간에 걸쳐, 예를 들어 주입 펌프 및/또는 카테터 시스템과 같은 국소 주입에 의해 시험대상자에게 투여되는 방법.

[0175] 항목 52. 항목 51의 방법에 있어서, 상기 국소 주입이 고형 종양, 고형 종양에 영양을 공급하는 혈관 및/또는 고형 종양을 둘러싼 영역 내로 이루어지는 방법.

[0176] 항목 53. 위에 언급된 어느 한 항목의 치료 방법에 있어서, TCR, 혼합 백터, 숙주 세포 또는 약학 조성물이 용량 당 약 104개 내지 약 1010개의 세포가 포함된 용량으로 투여되는 방법.

[0177] 항목 54. 서열번호 4의 α 쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 α 쇄 상보성 결정 영역(CDR) 및/또는 서열번호 10의 β 쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 β 쇄 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 TCR에서 TCR이 TAA 펩티드-MHC 분자 복합체에 특이적으로 결합하는 TCR.

[0178] 이제 동반되는 도면 및 서열을 참조하여 비제한적인 하기 실시예에서 본 발명을 추가로 기술한다. 본 발명의 목적 상 본원에 인용된 모든 참조문헌은 전문이 포함되어 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0179] 도 1: MAGEA1-003 펩티드(서열번호 133) 또는 서열번호 1의 1 내지 9 위치(서열번호 134 내지 142)에서의 다양한 MAGEA1-003 알라닌 치환 변이체 또는 대조 펩티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R26P1A9(서열번호 1-12)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0004)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0005)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 2: MAGEA1-003 펩티드(서열번호 133) 또는 서열번호 1의 1 내지 9 위치(서열번호 134 내지 142)에서의 다양한 MAGEA1-003 알라닌 치환 변이체 또는 대조 펩티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R26P2A6(서열번호 13 내지 24)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0004)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0005)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 3: MAGEA1-003 펩티드(서열번호 133) 또는 서열번호 1의 1 내지 9 위치(서열번호 134 내지 142)에서의 다양한 MAGEA1-003 알라닌 치환 변이체 또는 대조 펩티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R26P3H1(서열번호 25-36)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0004)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0005)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 4: MAGEA1-003 펩티드(서열번호 133) 또는 서열번호 1의 1 내지 9 위치(서열번호 134 내지 142)에서의 다양한 MAGEA1-003 알라닌 치환 변이체 또는 대조 펩티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R35P3A4(서열번호 37 내지 48)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0004)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0005)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 5: MAGEA1-003 펩티드(서열번호 133) 또는 서열번호 1의 1 내지 9 위치(서열번호 134 내지 142)에서의 다양한 MAGEA1-003 알라닌 치환 변이체 또는 대조 펩티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R37P1C9(서열번호 49 내지 60)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0004)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0005)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 6: MAGEA1-003 펩티드(서열번호 133) 또는 서열번호 1의 1 내지 9 위치(서열번호 134 내지 142)에서의 다양한 MAGEA1-003 알라닌 치환 변이체 또는 대조 펩티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R37P1H1(서열번호 61 내지 72)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ

방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0004)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0005)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 7: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 서열번호 1의 1 내지 9 위치(서열번호 134 내지 142)에서의 다양한 MAGEA1-003 알라닌 치환 변이체 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R42P3A9(서열번호 73 내지 84)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0004)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0005)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 8: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 서열번호 1의 1 내지 9 위치(서열번호 134 내지 142)에서의 다양한 MAGEA1-003 알라닌 치환 변이체 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R43P3F2(서열번호 85 내지 96)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0004)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0005)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 9: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 서열번호 1의 1 내지 9 위치(서열번호 134 내지 142)에서의 다양한 MAGEA1-003 알라닌 치환 변이체 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R43P3G5(서열번호 97 내지 108)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0004)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0005)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 10: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 서열번호 1의 1 내지 9 위치(서열번호 134 내지 142)에서의 다양한 MAGEA1-003 알라닌 치환 변이체 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R59P2E7(서열번호 109 내지 120)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0004)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0005)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 11: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 상동성이지만 관련 없는 웨티드 TMEM175-001(서열번호 143), EPAS-001(서열번호 144), PTRF-001(서열번호 145), GALNTL4-001(서열번호 146), PSME2-001(서열번호 147), KIAA103-002(서열번호 148), NSD1-001(서열번호 149), TBC1D9-002(서열번호 150), TMTC4-001(서열번호 151) 또는 RASAL2-002(서열번호 152) 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R26P1A9(서열번호 1 내지 12)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0004)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0005)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 12: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 상동성이지만 관련 없는 웨티드 TMEM175-001(서열번호 143), EPAS-001(서열번호 144), PTRF-001(서열번호 145), GALNTL4-001(서열번호 146), PSME2-001(서열번호 147), KIAA103-002(서열번호 148), NSD1-001(서열번호 149), TBC1D9-002(서열번호 150), TMTC4-001(서열 번호 151) 또는 RASAL2-002(서열번호 152) 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R26P2A6(서열번호 13 내지 24)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0004)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0005)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 13: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 상동성이지만 관련 없는 웨티드 TMEM175-001(서열번호 143), EPAS-001(서열번호 144), PTRF-001(서열번호 145), GALNTL4-001(서열번호 146), PSME2-001(서열번호 147), KIAA103-002(서열번호 148), NSD1-001(서열번호 149), TBC1D9-002(서열번호 150), TMTC4-001(서열번호 151) 또는 RASAL2-002(서열번호 152) 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R26P3H1(서열번호 25 내지 36)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN

γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0004)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0005)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 14: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 상동성이지만 관련 없는 웨티드 TMEM175-001(서열번호 143), EPAS-001(서열번호 144), PTRF-001(서열번호 145), GALNTL4-001(서열번호 146), PSME2-001(서열번호 147), KIAA103-002(서열번호 148), NSD1-001(서열번호 149), TBC1D9-002(서열번호 150), TMTC4-001(서열번호 151) 또는 RASAL2-002(서열번호 152) 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R35P3A4(서열번호 37 내지 48)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0004)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0005)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 15: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 상동성이지만 관련 없는 웨티드 TMEM175-001(서열번호 143), EPAS-001(서열번호 144), PTRF-001(서열번호 145), GALNTL4-001(서열번호 146), PSME2-001(서열번호 147), KIAA103-002(서열번호 148), NSD1-001(서열번호 149), TBC1D9-002(서열번호 150), TMTC4-001(서열번호 151) 또는 RASAL2-002(서열번호 152) 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R37P1C9(서열번호 49 내지 60)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0004)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0005)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 16: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 상동성이지만 관련 없는 웨티드 TMEM175-001(서열번호 143), EPAS-001(서열번호 144), PTRF-001(서열번호 145), GALNTL4-001(서열번호 146), PSME2-001(서열번호 147), KIAA103-002(서열번호 148), NSD1-001(서열번호 149), TBC1D9-002(서열번호 150), TMTC4-001(서열번호 151) 또는 RASAL2-002(서열번호 152) 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R37P1H1(서열번호 61 내지 72)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0004)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0005)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 17: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 상동성이지만 관련 없는 웨티드 TMEM175-001(서열번호 143), EPAS-001(서열번호 144), PTRF-001(서열번호 145), GALNTL4-001(서열번호 146), PSME2-001(서열번호 147), KIAA103-002(서열번호 148), NSD1-001(서열번호 149), TBC1D9-002(서열번호 150), TMTC4-001(서열번호 151) 또는 RASAL2-002(서열번호 152) 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R42P3A9(서열번호 73-84)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0004)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0005)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 18: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 상동성이지만 관련 없는 웨티드 TMEM175-001(서열번호 143), EPAS-001(서열번호 144), PTRF-001(서열번호 145), GALNTL4-001(서열번호 146), PSME2-001(서열번호 147), KIAA103-002(서열번호 148), NSD1-001(서열번호 149), TBC1D9-002(서열번호 150), TMTC4-001(서열번호 151) 또는 RASAL2-002(서열번호 152) 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R43P3F2(서열번호 85-96)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0004)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0005)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 19: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 상동성이지만 관련 없는 웨티드 TMEM175-001(서열번호 143), EPAS-001(서열번호 144), PTRF-001(서열번호 145), GALNTL4-001(서열번호 146), PSME2-001(서열번호 147), KIAA103-002(서열번호 148), NSD1-001(서열번호 149), TBC1D9-002(서열번호 150), TMTC4-001(서열번호 151) 또는 RASAL2-002(서열번호 152) 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R43P3G5(서열번호 97-108)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ

방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0004)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0005)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 20: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 상동성이지만 관련 없는 웨티드 TMEM175-001(서열번호 143), EPAS-001(서열번호 144), PTRF-001(서열번호 145), GALNTL4-001(서열번호 146), PSME2-001(서열번호 147), KIAA103-002(서열번호 148), NSD1-001(서열번호 149), TBC1D9-002(서열번호 150), TMTC4-001(서열번호 151) 또는 RASAL2-002(서열번호 152) 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R59P2E7(서열번호 109 내지 120)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0004)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0005)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 21: TCR R26P2A6 및 R26P3H1의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포의 HLA-A\*02/MAGEA1-003 사합체 또는 HLA-A\*02/NYES01-001 사합체 염색. HLA-A\*02/NYES01-001 복합체에 특이적으로 결합하는 1G4 TCR의 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포 및 모의 전기천공된 CD8+ T 세포가 대조의 역할을 했다.

도 22: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 서열번호 1의 1 내지 9 위치(서열번호 154 내지 162)에서의 다양한 MAGEA1-003 트레오닌 치환 변이체 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R26P1A9(서열번호 1 내지 12)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0006)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0007)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 23: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 서열번호 1의 1 내지 9 위치(서열번호 154 내지 162)에서의 다양한 MAGEA1-003 트레오닌 치환 변이체 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R26P2A6(서열번호 13 내지 24)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0006)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0007)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 24: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 서열번호 1의 1 내지 9 위치(서열번호 154 내지 162)에서의 다양한 MAGEA1-003 트레오닌 치환 변이체 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R26P3H1(서열번호 25 내지 36)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0006)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0007)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 25: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 서열번호 1의 1 내지 9 위치(서열번호 154 내지 162)에서의 다양한 MAGEA1-003 트레오닌 치환 변이체 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R35P3A4(서열번호 37 내지 48)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0006)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0007)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 26: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 서열번호 1의 1 내지 9 위치(서열번호 154 내지 162)에서의 다양한 MAGEA1-003 트레오닌 치환 변이체 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R37P1C9(서열번호 49 내지 60)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0006)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0007)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 27: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 서열번호 1의 1 내지 9 위치(서열번호 154 내지 162)에서의 다양한 MAGEA1-003 트레오닌 치환 변이체 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R37P1H1(서열번호 61 내지 72)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ

방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다.

도 28: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 서열번호 1의 1 내지 9 위치(서열번호 154 내지 162)에서의 다양한 MAGEA1-003 트레오닌 치환 변이체 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R42P3A9(서열번호 73 내지 84)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다.

도 29: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 서열번호 1의 1 내지 9 위치(서열번호 154 내지 162)에서의 다양한 MAGEA1-003 트레오닌 치환 변이체 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 세포와 공동 배양 후, TCR R43P3F2(서열번호 85-96)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0006)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0007)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 30: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 서열번호 1의 1 내지 9 위치(서열번호 154 내지 162)에서의 다양한 MAGEA1-003 트레오닌 치환 변이체 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R43P3G5(서열번호 97 내지 108)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0006)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0007)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 31: MAGEA1-003 웨티드(서열번호 133) 또는 서열번호 1의 1 내지 9 위치(서열번호 154 내지 162)에서의 다양한 MAGEA1-003 트레오닌 치환 변이체 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153)을 로딩한 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R59P2E7(서열번호 109 내지 120)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다. RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 또는 로딩되지 않은 표적 세포와 공동 배양된 것이 대조의 역할을 했다. 공여자 1(TCRA-0006)은 왼쪽 Y축에, 공여자 2(TCRA-0007)는 오른쪽 Y축에 각각 표시된다.

도 32: 상이한 종양 세포주와 공동 배양 후, TCR R35P3A4(서열번호 37 내지 48), R37P1C9(서열번호 49 내지 60) 및 R43P3G5(서열번호 97 내지 108)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. U266B1 및 UACC-257은 표적을 제시하며, KMM-1, NCI-H2023, L-1236, MCF-7 및 A-375는 표적을 제시하지 않는다. MAGEA1-003 또는 대조 웨티드 NYES01-001(서열번호 153) 및 RNA 전기천공된 CD8+ T 세포 단독으로 로딩된 T2 표적 세포가 대조의 역할을 했다.

도 33: 상이한 원발성 세포 및 iPSC 유래한 세포 유형과 공동 배양 후, TCR R35P3A4(서열번호 37 내지 48; 구조체 R35D, R35G), R37P1C9(서열번호 49 내지 60; 구조체 R37D, R37G) 및 R43P3G5(서열번호 97 내지 108; 구조체 R43A, R43H)의 α 및 β 쇄를 포함하는 상이한 구조체와의 렌티바이러스 형질도입 후 T 세포로부터의 IFN γ 방출. U266B1 및 UACC-257 및 T 세포 단독으로 대조의 역할을 했다.

세포 유형	약어	기원
정상 인간 피부 섬유모세포	NHDF	일차 세포
인간 관상동맥 평활근 세포	HCASMC	일차 세포
인간 기관 평활근 세포	HTSMC	일차 세포
인간 신장 상피 세포	HREpC	일차 세포
인간 심근 세포	HCM	일차 세포
인간 심장 미세혈관 내피 세포	HCMEC	일차 세포
iCell 간세포 2.0	-	iPSC 유래 세포
iCell 성장세포	-	iPSC 유래 세포
iCell 뉴런	-	iPSC 유래 세포

도 34: 내인성으로 처리되고 제시된 MAGEA1-003의 LV-R37D 매개 인식을 평가하기 위한 TCR R37P1C9의  $\alpha$  및  $\beta$  쇄를 함유하는 상이한 구조체로 렌티바이러스 형질도입 후 T 세포로부터의 IFN  $\gamma$  방출. (A) 비형질도입된(NT) 또는 LV-R37D로 형질도입된 세 명의 건강한 공여자로부터의 T 세포를 3가지의 다른 종양 세포주와 공동 배양했다. MAGEA1을 내인성으로 발현하는(UACC257 및 U266B1) 또는 표면 제시된(KMM1)이 결여된 HLA-A\*02+ 종양 세포주와의 IFN- $\gamma$  생산. E:T 표적이 표시된다. (B) 직렬로 회석한 MAGEA1 웨პ티드로 펠스된 T2 세포를 사용한 IFN- $\gamma$  생산. 공동배양은 4:1의 E:T 비율에서 설정했다(60,000개 T 세포; 15,000개 T2 세포). 세 개의 복제본(공여자)으로부터 20시간 이후 방출된 IFN- $\gamma$ 의 평균 및 표준 편차가 ELISA에 의한 중복 측정치로 표시된다.

도 35: MAGEA1+종양 세포에 대하여 TCR R37P1C9(구조체 R37D)를 발현하는 렌티바이러스 형질도입된 T 세포의 세포용해 활성도를 평가하는 역가 시험. (A) U138MG MAGEA1+ 종양 세포(HLA-A\*02+), (B) U138MG MAGEA1- (HLA-A\*02+), 또는 (C) U2-OS MAGEA1+ (HLA-A\*02+) 종양 세포에 대하여 측정된 LV-R37D 형질도입 및 비형질도입(NT) 세포독성 반응. 이 분석은 96시간 형광현미경 기반의 세포독성 분석을 통해 다양한 E:T 비율(A 및 B) 또는 10:1의 E:T 비율(C)에서 수행했다. 결과는 3회 반복의 평균  $\pm$  SD로 제시된다. NT- 비형질도입. 도표 A 및 B에서, 살해(%) = (T 세포를 사용한 실험 샘플의 곡선하 면적 / 종양 표적만에 의한 곡선하 면적) \* 100, 여기서 곡선하 면적은 도표 C와 같이 세로 성장 측정치로부터 계산된다. 음수의 살해(%)는 0으로 한다.

도 36: 다양한 웨პ티드 농도( $10 \mu M$  내지  $10pM$ )에서 MAGEA1-003 웨პ티드(서열번호 133)로 로딩된 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R26P1A9(표 1)의  $\alpha$  및  $\beta$  쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN  $\gamma$  방출. IFN  $\gamma$  방출 데이터는 두 명의 다른 건강한 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다.

도 37: 다양한 웨პ티드 농도( $10 \mu M$  내지  $10pM$ )에서 MAGEA1-003 웨პ티드(서열번호 133)로 로딩된 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R26P2A6(표 1)의  $\alpha$  및  $\beta$  쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN  $\gamma$  방출. IFN  $\gamma$  방출 데이터는 두 명의 다른 건강한 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다.

도 38: 다양한 웨პ티드 농도( $10 \mu M$  내지  $10pM$ )에서 MAGEA1-003 웨პ티드(서열번호 133)로 로딩된 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R35P3A4(표 1)의  $\alpha$  및  $\beta$  쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN  $\gamma$  방출.

도 39: 다양한 웨პ티드 농도( $10 \mu M$  내지  $10pM$ )에서 MAGEA1-003 웨პ티드(서열번호 133)로 로딩된 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R37P1C9(표 1)의  $\alpha$  및  $\beta$  쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN  $\gamma$  방출. IFN  $\gamma$  방출 데이터는 두 명의 다른 건강한 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다.

도 40: 다양한 웨პ티드 농도( $10 \mu M$  내지  $10pM$ )에서 MAGEA1-003 웨პ티드(서열번호 133)로 로딩된 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R37P1H1(표 1)의  $\alpha$  및  $\beta$  쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN  $\gamma$  방출.

도 41: 다양한 웨პ티드 농도( $10 \mu M$  내지  $10pM$ )에서 MAGEA1-003 웨პ티드(서열번호 133)로 로딩된 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R42P3A9(표 1)의  $\alpha$  및  $\beta$  쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN  $\gamma$  방출.

도 42: 다양한 웨პ티드 농도( $10 \mu M$  내지  $10pM$ )에서 MAGEA1-003 웨პ티드(서열번호 133)로 로딩된 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R43P3F2(표 1)의  $\alpha$  및  $\beta$  쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN  $\gamma$  방출. IFN  $\gamma$  방

출 데이터는 두 명의 다른 건강한 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다.

도 43: 다양한 펩티드 농도(10 μM 내지 10pM)에서 MAGEA1-003 펩티드(서열번호 133)로 로딩된 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R43P3G5(표 1)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 건강한 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다.

도 44: 다양한 펩티드 농도(10 μM 내지 10pM)에서 MAGEA1-003 펩티드(서열번호 133)로 로딩된 T2 표적 세포와 공동 배양 후, TCR R59P2E7(표 1)의 α 및 β 쇄 RNA로 전기천공된 CD8+ T 세포로부터의 IFN γ 방출. IFN γ 방출 데이터는 두 명의 다른 건강한 공여자로부터 유래된 CD8+ T 세포로 취득했다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[표 1]

본 발명의 TCR 서열

서열번호	TCR	쇄	영역	서열
1	R26P1A9	알파	CDR1	TSINN
2	R26P1A9	알파	CDR2	IRS
3	R26P1A9	알파	CDR3	CLIGASGSRLTF
4	R26P1A9	알파	가변 도메인	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQA LSIQEGENATMNCSYKTSINNLQWYRQNNSG RGLVHLILIRSNEREKHSGRLRVTLDTSKKS SSLLITASRAADTASYFCLIGASGSRLTFGE GTQLTVNP
5	R26P1A9	알파	불변 도메인	DIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDS QTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIPEDTFFPSP ESSCDVKLVKEKSFETDTNLNFQNLIVGFR LLLKVAGFNLLMTLRLWSS
6	R26P1A9	알파	전장	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQA LSIQEGENATMNCSYKTSINNLQWYRQNNSG RGLVHLILIRSNEREKHSGRLRVTLDTSKKS SSLLITASRAADTASYFCLIGASGSRLTFGE GTQLTVNPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSV CLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDM RSMDFKNSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSI PEDTFFPSPESSCDVKLVKEKSFETDTNLNF QNLSIVGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSS
7	R26P1A9	베타	CDR1	SGHDY
8	R26P1A9	베타	CDR2	FNNNVP
9	R26P1A9	베타	CDR3	CASSYFGWNEKLFF
10	R26P1A9	베타	가변 도메인	MGSWTLCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHE VTEMGQEVTLRCKPISGHDYLFWYRQTMM RGLELLIYFNNNPIDDSGMPEDRFSAKMP NASFSTLKIQPSEPRDSA VYFCASSYFGWN EKLFFGSGTQLSVL
11	R26P1A9	베타	불변 도메인	EDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTD QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT QIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATIL YEIILGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
12	R26P1A9	베타	전장	MGSWTLCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHE VTEMGQEVTLRCKPISGHDYLFWYRQTMM RGLELLIYFNNNPIDDSGMPEDRFSAKMP NASFSTLKIQPSEPRDSA VYFCASSYFGWN EKLFFGSGTQLSVL EDLNKVFPPPEAVFEP SEAEISHTQKATLVC LATGFFPDHVELSWW VNGKEVHSGVSTD PQLKEQPALNDSRYC LSSRLRVSATFWQN PRNHFRCQVQFYGLS ENDEWTQDRAKPVT QIVSAEAWGRADCGF

[0181]

				TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVL MAMV KR KDF
13	R26P2A6	알파	CDR1	NSAFQY
14	R26P2A6	알파	CDR2	TY
15	R26P2A6	알파	CDR3	CAMSDVSGGYNKLIF
16	R26P2A6	알파	가변 도메인	MMKSLRVLLVILWLQLSWWSQQKEVEQD PGPLSVPEGAI VSLNCTYSNSAFQYFMWYR QYSRKGP ELLMYTSSGNKEDGRFTAQVD KSSKYISLFIRDSQPDSATYLCAMSDVSG GYNKLIFGAGTRLAVH P
17	R26P2A6	알파	불변 도메인	YIQNPDP AVYQLR DSKSSDKS VCLFTDFDS QT NVSQSKD SDV YITDKTV LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPE DTFFPS ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRI LLLKVAGFNLLMTLRLWSS
18	R26P2A6	알파	전장	MMKSLRVLLVILWLQLSWWSQQKEVEQD PGPLSVPEGAI VSLNCTYSNSAFQYFMWYR QYSRKGP ELLMYTSSGNKEDGRFTAQVD KSSKYISLFIRDSQPDSATYLCAMSDVSG GYNKLIFGAGTRLAVH PYIQNPDP AVYQLR DSKSSDKS VCLFTDFDS QTNVSQSKD SDV YITDKTV LDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDF CANAFNN SIIPE DTFFPSPESSCDVKLVEK FETDTNLNFQNLSVIGFRILL KVAGFNLLMT LRLWSS
19	R26P2A6	베타	CDR1	MNHEY
20	R26P2A6	베타	CDR2	SMNVEV
21	R26P2A6	베타	CDR3	CASTTPDG TDEQFF
22	R26P2A6	베타	가변 도메인	MGPQLLG YV VLCLLGAGPLEAQVTQNPRY LITVTGKKLT VTC SQNMNHEYMSWYRQDP GLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSR KEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASTTPDG T DEQFFGPGTRLT V
23	R26P2A6	베타	불변 도메인	EDLKNVFPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTD QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT QIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATIL YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMV KR KDSR G
24	R26P2A6	베타	전장	MGPQLLG YV VLCLLGAGPLEAQVTQNPRY LITVTGKKLT VTC SQNMNHEYMSWYRQDP GLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSR KEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASTTPDG T DEQFFGPGTRLT VLEDLKNVFPPEAVFEP SEAEISHTQKATLVC LATGFYPDHVELSWW VNGKEVHSGVSTD P QPLKEQPALNDSRYC LSSRLRVSATFWQNP RHN H FRCQVQFYGLS ENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVA LVL MAMV KR KDSRG

[0182]

25	R26P3H1	알파	CDR1	VSGNPY
26	R26P3H1	알파	CDR2	YITG
27	R26P3H1	알파	CDR3	CAVRDMNRDDKIIF
28	R26P3H1	알파	가변 도메인	MASAPISMALMLFTLSGLRAQSVAQPEDQV NVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYP NRGLQFLLKYITGDNLVKGSGYGFEEAFNKS QTSHFLKKPSALVSDSALYFCAVRDMNRD DKIIFGKGTRLHILP
29	R26P3H1	알파	불변 도메인	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDS QTNVSQSKEVDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLNVIGFRI LLLKVAGFNLLMTRLWSS
30	R26P3H1	알파	전장	MASAPISMALMLFTLSGLRAQSVAQPEDQV NVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYP NRGLQFLLKYITGDNLVKGSGYGFEEAFNKS QTSHFLKKPSALVSDSALYFCAVRDMNRD DKIIFGKGTRLHILPNIQNPDPAVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKEVDVYITDK TVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANA FNNSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLNVIGFRILLKVAGFNLLMTRL WSS
31	R26P3H1	베타	CDR1	LNHDA
32	R26P3H1	베타	CDR2	SQIVND
33	R26P3H1	베타	CDR3	CASSRAEGGEQYF
34	R26P3H1	베타	가변 도메인	MSNQVLCCVVLCFLGANVDGGITQSPKYL FRKEQQNVTLSCEQNLNHDAMYWYRQDP GQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAGEGYSVSRE KKESFPLTVTSQKNPTAFYLCASSRAEGG EQYFGPGTRLTWT
35	R26P3H1	베타	불변 도메인	EDLKNVFPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDP QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFRCCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT QIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATIL YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG
36	R26P3H1	베타	전장	MSNQVLCCVVLCFLGANVDGGITQSPKYL FRKEQQNVTLSCEQNLNHDAMYWYRQDP GQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAGEGYSVSRE KKESFPLTVTSQKNPTAFYLCASSRAEGG EQYFGPGTRLTWTEDLKNVFPPEAVFEPS EAEISHTQKATLVC LATGFYPDHVELSWWV NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCL SSRLRVSATFWQNPQRNHFRCCQVQFYGLSE NDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFT SESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAL VLMAMVKRKDSRG
37	R35P3A4	알파	CDR1	DSASNY

38	R35P3A4	알파	CDR2	IRS
39	R35P3A4	알파	CDR3	CAASPTGGYNKLIF
40	R35P3A4	알파	가변 도메인	MTSIRAVFIFLWLQLDLVNGENVEQHPSTLS VQEGLDAVIKCTYSDSASNYFPWYKQELG KRPQLIIDIRSNVGEKKDQRIAVTLNKTAKHF SLHITETQPEDSAVYFCAASPTGGYNKLIFG AGTRLAVHP
41	R35P3A4	알파	불변 도메인	YIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDS QTNVSQSKDSVDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNNSIIPEDTFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRI LLLKVAGFNLLMTLRLWSS
42	R35P3A4	알파	전장	MTSIRAVFIFLWLQLDLVNGENVEQHPSTLS VQEGLDAVIKCTYSDSASNYFPWYKQELG KRPQLIIDIRSNVGEKKDQRIAVTLNKTAKHF SLHITETQPEDSAVYFCAASPTGGYNKLIFG AGTRLAVHPYIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKDSVDVYITDKTVLD MRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNNS IIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNF QNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS
43	R35P3A4	베타	CDR1	MNHEY
44	R35P3A4	베타	CDR2	SVGAGI
45	R35P3A4	베타	CDR3	CASSLGGASQEQQYF
46	R35P3A4	베타	가변 도메인	MSIGLLCCAALSLWAGPVNAGVTQTPKFQ VLKTGQSMLQCAQDMNHEYMSWYRQDP GMGLRLIHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSRS TTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSLGGAS QEQQYFGPGTRLT
47	R35P3A4	베타	불변 도메인	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFYPDHVELSWWWVNGKEVHSGVSTD QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAPV QIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATIL YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSR G
48	R35P3A4	베타	전장	MSIGLLCCAALSLWAGPVNAGVTQTPKFQ VLKTGQSMLQCAQDMNHEYMSWYRQDP GMGLRLIHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSRS TTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSLGGAS QEQQYFGPGTRLT SEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWW VNGKEVHSGVSTD QPLKEQPALNDSRYC LSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLS ENDEWTQDRAPV TQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL SA LVL MAM VKR KDS RG
49	R37P1C9	알파	CDR1	TISGTDY
50	R37P1C9	알파	CDR2	G
51	R37P1C9	알파	CDR3	CILFNFNKFYF

52	R37P1C9	알파	가변 도메인	MKLVTSITVLLSLGIMGDAKTTQPNSMESNE EEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGP EYVIHGLTSNVNNRMASLAI AEDRKSSTLIL HRATLRDAAVYYCILFNFNKFYFGSGTKLNV KP
53	R37P1C9	알파	불변 도메인	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDS QTNVSQSKSDVDYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRI LLLKVAGFNLLMTLRLWSS
54	R37P1C9	알파	전장	MKLVTSITVLLSLGIMGDAKTTQPNSMESNE EEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGP EYVIHGLTSNVNNRMASLAI AEDRKSSTLIL HRATLRDAAVYYCILFNFNKFYFGSGTKLNV KPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDF DSQTNVSQSKSDVDYITDKTVLDMRSMDFK SNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRI LLLKVAGFNLLMTLRLWSS
55	R37P1C9	베타	CDR1	LHNIV
56	R37P1C9	베타	CDR2	YYDKDF
57	R37P1C9	베타	CDR3	CATSSGETNEKLFF
58	R37P1C9	베타	가변 도메인	MGPGLLHWMA CLLLGTGHGDAMVIQNPRY QVTQFGKPVTLSCSQTLNHNVMYWYQQKS SQAPKLLFHYYDKDFNNEADTPDNFQSRR PNTSFCFLDIRSPGLGDAAMYLCATSSGET NEKLFFGSGTQLSVL
59	R37P1C9	베타	불변 도메인	EDLNKVFPPPEVA VFEPESEA ISHTQKATLVC LATGFFPDHV ELSWWVNGKEVHSGVSTD P QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT QIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATIL YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
60	R37P1C9	베타	전장	MGPGLLHWMA CLLLGTGHGDAMVIQNPRY QVTQFGKPVTLSCSQTLNHNVMYWYQQKS SQAPKLLFHYYDKDFNNEADTPDNFQSRR PNTSFCFLDIRSPGLGDAAMYLCATSSGET NEKLFFGSGTQLSVL EDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFFPDHV ELSWWVNGKEVHSGVSTD P QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT QIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATIL YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
61	R37P1H1	알파	CDR1	TSESNYY
62	R37P1H1	알파	CDR2	QEAY
63	R37P1H1	알파	CDR3	CAFGYSGGGADGLTF
64	R37P1H1	알파	가변 도메인	MTRVSSLWA VVVSTCLESGMAQTVTQSQP EMSVQEAETV TLSCTYDTSES NYLFWYK QPPSRQMILVIRQEAYKQQNATE NRF SVNF QKA AKSFSLKISDSQLGDTAMYFCAGYSG

				GGADGLTFKGTHLIIQP
65	R37P1H1	알파	불변 도메인	YIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDS QTNVSQSCKDSVDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVKEKSFETDTNLNFQNLSVGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSS
66	R37P1H1	알파	전장	MTRVSLLWAVVVSTCLESQMAQTVTQSQP EMSVQEAETVLSCTYDTSESNYYLFWYK QPPSRQMILVIRQEAYQQNATENRFSVN QKAAKSFSLKISDSQLGDTAMYFCAGYSG GGADGLTFKGTHLIIQPYIQNPDPAVYQLR DSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDV YITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDF CANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVKEKS FETDTNLNFQNLSVGFRILLKVAGFNLLMT LRLWSS
67	R37P1H1	베타	CDR1	SGHDT
68	R37P1H1	베타	CDR2	YYEEEE
69	R37P1H1	베타	CDR3	CASSNEGGQWEAEAFF
70	R37P1H1	베타	가변 도메인	MGPGLLCWALLCLLGAGLVDAGVTQSPTH LIKTRGQQVTLRCSPKSGHDTVSWYQQAL GQGPQFIFQYYEEERQRGNFPDRFSGHQ FPNYSSELNVNALLLGDSALYLCASSNEGQ GWEAEAFFGQGQGTRLTVV
71	R37P1H1	베타	불변 도메인	EDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFFPDHVVELSWWWNGKEVHSGVSTD QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFRCCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT QIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATIL YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
72	R37P1H1	베타	전장	MGPGLLCWALLCLLGAGLVDAGVTQSPTH LIKTRGQQVTLRCSPKSGHDTVSWYQQAL GQGPQFIFQYYEEERQRGNFPDRFSGHQ FPNYSSELNVNALLLGDSALYLCASSNEGQ GWEAEAFFGQGQGTRLTVV VEDLNKVFPPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFFPDHVVELSWWWNGKEVHSGVSTD PQPLKEQPALND SRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCCQVQF YGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA DCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDF
73	R42P3A9	알파	CDR1	DSVNN
74	R42P3A9	알파	CDR2	I
75	R42P3A9	알파	CDR3	CAVHNFNKFYF
76	R42P3A9	알파	가변 도메인	MKRILGALLGLLSAQVCCVRGIQVEQSPPD LILQEGANSTLRCNFSDSVNNLQWFHQNP WGQLINLFYIPSGTKQNGRLSATTVATER SLLYISSSSQTTDSGVYFCAVHNFNKFYFGS GTKLNVKP
77	R42P3A9	알파	불변 도메인	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDS

				QTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLIGFRI LLLKVAGFNLLMTLRLWSS
78	R42P3A9	알파	전장	MKRILGALLGLLSAQVCCVRGIQVEQSPPD LILQEGANSTLRCNFSDSVNNLQWFHQNP WGQLINLFYIPSGTKQNGRLSATTVATERY SLLYISSLSSQTTDSGVYFCAVHNFNKFYFGS GTKLNVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSV CLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDM RSMDFKNSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSI PEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNF QNLSIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS
79	R42P3A9	베타	CDR1	PRHDT
80	R42P3A9	베타	CDR2	FYEKMQ
81	R42P3A9	베타	CDR3	CASSLLGQGYNEQFF
82	R42P3A9	베타	가변 도메인	MLSPDLPDSAQNTRLLCHVMLCLLGAVSV AAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYPIPRHDT VYWYQQQPGQDPQFLISFYEKMQSDKGSI PDRFSAAQQFSYHSELNMSSLELGDSALYF CASSLLGQGYNEQFFPGPGRLLTV
83	R42P3A9	베타	불변 도메인	EDLKNVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTD QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT QIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATIL YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSR G
84	R42P3A9	베타	전장	MLSPDLPDSAQNTRLLCHVMLCLLGAVSV AAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYPIPRHDT VYWYQQQPGQDPQFLISFYEKMQSDKGSI PDRFSAAQQFSYHSELNMSSLELGDSALYF CASSLLGQGYNEQFFPGPGRLLTVLEDLKNV FPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCATGFY PDHVELSWWWNGKEVHSGVSTD QPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHF RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSA EAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG
85	R43P3F2	알파	CDR1	TRDTTY
86	R43P3F2	알파	CDR2	RNSF
87	R43P3F2	알파	CDR3	CALSNNNAGNMLTF
88	R43P3F2	알파	가변 도메인	MLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVTQAQTEI SVVEKEDVTLDCCVYETRDTYYLFWYKQPP SGELVFLIRRNSFDEQNEISGRYSWNFQKS TSSFNFTITASQVVDASAVYFCALSNNNAGN MLTFFGGTRLMVKP
89	R43P3F2	알파	불변 도메인	HIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDS QTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLIGFRI

				LLLKVAGFNLLMTLRLWSS
90	R43P3F2	알파	전장	MLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVVTQAQTEISVVEKEDVTLDCCVYETRDTYYLFWYKQPPSGELVFIRRRNSFDEQNEISGRYSWNFQKSTSFFNFTITASQVVDASAVFCALSNNNAGNMLTFGGGTRLMVKPHIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKEKSDDVYITDKTVLDMRSMDFKSNAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLNVIGFRILLKVAGFNLLMTLRWSS
91	R43P3F2	베타	CDR1	PRHDT
92	R43P3F2	베타	CDR2	FYEKMQ
93	R43P3F2	베타	CDR3	CASSPTGTSGYNEQFFF
94	R43P3F2	베타	가변 도메인	MLSPDLPDSAQNTRLLCHVMLCLLGAVSAAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYPIPRHDTVYWYQQQPGQDPQFLISFYEMQSDKGSI PDRFSAAQQFSYHSELMNSSLELGDSALYFCASSPTGTSGYNEQFFGPGLTRLTV
95	R43P3F2	베타	불변 도메인	EDLKNVFPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDQPPLKEQPALNDSRVCLSSRLRVSATFWQNPRLHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTCIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG
96	R43P3F2	베타	전장	MLSPDLPDSAQNTRLLCHVMLCLLGAVSAAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYPIPRHDTVYWYQQQPGQDPQFLISFYEMQSDKGSI PDRFSAAQQFSYHSELMNSSLELGDSALYFCASSPTGTSGYNEQFFGPGLTRLTVLEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDQPPLKEQPALNDSRVCLSSRLRVSATFWQNPRLHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTCIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG
97	R43P3G5	알파	CDR1	SSNFYA
98	R43P3G5	알파	CDR2	MTL
99	R43P3G5	알파	CDR3	CALNRDDKIIF
100	R43P3G5	알파	가변 도메인	MEKNPLAAPLLILWFHLDCCVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFVMTLNGDEKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCALNRDDKII FGKGTRLHILP
101	R43P3G5	알파	불변 도메인	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKEKSDDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLNVIGFRI LLLKVAGFNLLMTLRLWSS

102	R43P3G5	알파	전장	MEKNPLAAPLLILWFHLDCCVSSILNVEQSPQ SLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRW ETAKSPEALFVMTLNGDEKKGRISATLNT KEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCALNRDDKII FGKGTRLHILPNIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKEKDSVDYITDKTV LDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTN LNFQNLSVIGFRILLKVAGFNLLMTRLWS S
103	R43P3G5	베타	CDR1	MDHEN
104	R43P3G5	베타	CDR2	SYDVKM
105	R43P3G5	베타	CDR3	CASRLPSRTYEQYF
106	R43P3G5	베타	가변 도메인	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYL VKRTGEKFVLECVQDMMDHENMFWYRQDP GLGLRLIYFSYDVKMKKEKGDIPEGYSVSRE KKERFSLILESASTNQTSMYLCASRLPSRTY EQYFGPGTRLTVT
107	R43P3G5	베타	불변 도메인	EDLKNVFPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTD P QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT QIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATIL YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG
108	R43P3G5	베타	전장	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYL VKRTGEKFVLECVQDMMDHENMFWYRQDP GLGLRLIYFSYDVKMKKEKGDIPEGYSVSRE KKERFSLILESASTNQTSMYLCASRLPSRTY EQYFGPGTRLTVT TEDLKNVFPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTD P QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT QIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATIL YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG
109	R59P2E7	알파	CDR1	DSAIYN
110	R59P2E7	알파	CDR2	IQS
111	R59P2E7	알파	CDR3	CAVNSDYKLSF
112	R59P2E7	알파	가변 도메인	METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTKIPAALS VPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQWFRQDPGK GLTSLLIQQSQREQTSGRLNASLDKSSGR STLYIAASQPGDSATYLCAVNSDYKLSFGA GTTVTVRA
113	R59P2E7	알파	불변 도메인	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDS QTNVSQSKDSVDYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRI LLLKVAGFNLLMTRLWSS
114	R59P2E7	알파	전장	METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTKIPAALS VPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQWFRQDPGK

				GLTSLLIQQSSQREQTSGRLNASLDKSSGR STLYIAASQPGDSATYLCAVNSDYKLSFGA GTTVTVRANIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSV CLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDM RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNII PEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNF QNLSVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSS
115	R59P2E7	베타	CDR1	PRHDT
116	R59P2E7	베타	CDR2	FYEKMQ
117	R59P2E7	베타	CDR3	CASSLGLGTGDYGYTF
118	R59P2E7	베타	가변 도메인	MLSPDLPDSAWNTRLLCHVMLCLLGAVSV AAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYPIPRHDT VYWWYQQGPGQDPQFLISFYEMQSDKGSIP DRFSAQQFSYHSELNMSSLELGDSALYFC CASSLGLGTGDYGYTFGSGTRLTVV
119	R59P2E7	베타	불변 도메인	EDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFFPDHVVELSWWVNGKEVHSGVSTD QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFRQCQVFYGLSENDEWTQDRAKPVT QIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATIL YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
120	R59P2E7	베타	전장	MLSPDLPDSAWNTRLLCHVMLCLLGAVSV AAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYPIPRHDT VYWWYQQGPGQDPQFLISFYEMQSDKGSIP DRFSAQQFSYHSELNMSSLELGDSALYFC CASSLGLGTGDYGYTFGSGTRLTVVEDLN VFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGF FPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDQPLKE QPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHF RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSA EAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
121	1G4	알파	CDR1	DSAIYN
122	1G4	알파	CDR2	IQS
123	1G4	알파	CDR3	CAVRPTSGGSYIPTF
124	1G4	알파	가변 도메인	METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTQIPAALS VPEGENLVLNCSTDSAIYNLQWFRQDPGK GLTSLLIQQSSQREQTSGRLNASLDKSSGR STLYIAASQPGDSATYLCAVRPTSGGSYIPT FGRGTSLIVHP
125	1G4	알파	불변 도메인	YIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDS QTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNIIPEDETFPSPE ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLNVIGFRI LLLKVAGFNLLMTLRLWSS
126	1G4	알파	전장	METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTQIPAALS VPEGENLVLNCSTDSAIYNLQWFRQDPGK GLTSLLIQQSSQREQTSGRLNASLDKSSGR STLYIAASQPGDSATYLCAVRPTSGGSYIPT FGRGTSLIVHPYIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVQSKDSDVYITDKTV

				LDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTN LNFQNLSVIGFRILLKVAGFNLLMTRLWS S
127	1G4	베타	CDR1	MNHEY
128	1G4	베타	CDR2	SVGAGI
129	1G4	베타	CDR3	CASSYVGNTGELFF
130	1G4	베타	가변 도메인	MSIGLLCCAALSLWAGPVNAGVTQTPKFQ VLKTGQSMTLQCACQDMNHEYMSWYRQDP GMGLRLIHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSRS TTEDFPLRLSAAPSQTSVYFCASSYVGNT GELFFGEGSRLTVL
131	1G4	베타	불변 도메인	EDLKNVFPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFYPDHVELSWWWVNGKEVHSGVSTD QPLKEQPALNDSRYCLSSRLVSATFWQN PRNHFRCCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT QIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATIL YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG
132	1G4	베타	전장	MSIGLLCCAALSLWAGPVNAGVTQTPKFQ VLKTGQSMTLQCACQDMNHEYMSWYRQDP GMGLRLIHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSRS TTEDFPLRLSAAPSQTSVYFCASSYVGNT GELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEAVFEP SEAEISHTQKATLVC LATGFYPDHVELSWW VNGKEVHSGVSTD P QPLKEQPALNDSRYC LSSRLRVSATFWQNP R NHFRCCQVQFYGLS ENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVL MAMVKRKDSRG

[0191]

[0192]

[표 2]

## 본 발명의 펩티드 서열

펩티드 코드	서열	서열번호
MAGEA1-003	KVLEYVIKV	133
MAGEA1-003_A1	AVLEYVIKV	134
MAGEA1-003_A2	KALEYVIKV	135
MAGEA1-003_A3	KVAEYVIKV	136
MAGEA1-003_A4	KVLAYVIKV	137
MAGEA1-003_A5	KVLEAVIKV	138
MAGEA1-003_A6	KVLEYAIKV	139
MAGEA1-003_A7	KVLEYVAKV	140
MAGEA1-003_A8	KVLEYVIAV	141
MAGEA1-003_A9	KVLEYVIKA	142
TMEM175-001	ILLPYVSKV	143
EPAS-001	KALEGFIAV	144
PTRF-001	KLLEKVRKV	145
GALNTL4-001	KLTEYVDKV	146
PSME2-001	KVLERVNAV	147
KIAA103-002	KVLNKVITV	148
NSD1-001	KVQEQQVHKV	149
TBC1D9-002	LLLPPDVIKV	150
TMTC4-001	NVLEIVQKV	151
RASAL2-002	SVLEPVISV	152
NYESO1-001	SLLMWITQV	153
MAGEA1-003_T1	TVLEYVIKV	154
MAGEA1-003_T2	KTLEYVIKV	155
MAGEA1-003_T3	KVTEYVIKV	156
MAGEA1-003_T4	KVLTYVIKV	157
MAGEA1-003_T5	KVLETVIKV	158
MAGEA1-003_T6	KVLEYTIKV	159
MAGEA1-003_T7	KVLEYVTKV	160
MAGEA1-003_T8	KVLEYVITV	161
MAGEA1-003_T9	KVLEYVIKT	162

[0193]

[0194]

## 실시예

[0195]

각 종양 특이적 TCR-α 및 TCR-β 쇄를 인코딩하는 열 가지 MAGEA1-003 특이적 TCRR26P1A9, R26P2A6, R26P3H1, R35P3A4, R37P1C9, R37P1H1, R42P3A9, R43P3F2, R43P3G5 및 R59P2E7(표 1 참조)을 건강한 공여자의 T 세포로부터 분리하여 증폭시켰다. 건강한 공여자의 세포를 이전에 기술된 방법(Walter et al., 2003 J Immunol., Nov 15; 171(10): 4974-8)에 따라 시험관 내에서 자극하고, 표적 특이적 세포를 HLA-A\*02 다합체를 사용하여 단일 세포 분류한 다음 계속하여 TCR 분리에 사용했다. TCR 서열은 예를 들어 다음에 기술된 바와 같은 표준 방법에 의해 5' RACE를 통해 분리했다: 문자 클로닝 실험실 설명서, 제4판, Green and Sambrook. TCR R26P1A9, R26P2A6, R26P3H1 R42P3A9, R43P3F2, R43P3G5, R59P2E7 35P3A4, R37P1C9 및 R37P1H1의 α 및 β 가변 영역의 서열을 결정하고 발현 구조체를 유전자 합성에 의해 생성하여 추가의 기능적 특성화를 실시했다.

[0196]

R26P1A9, R26P2A6, R26P3H1, R42P3A9, R43P3F2, R43P3G5 및 R59P2E7은 HLA-A\*02 음성 공여자(자가 반응성 환경)로부터 유래하고 R35P3A4, R37P1C9 및 R37P1H1은 HLA-A\*02 양성 공여자로부터 유래한다.

[0197]

관심 대상의 TCR이 형질도입, 예를 들어 mRNA 전기천공 또는 렌티바이러스 형질도입을 통하여 인간 T 세포에서 발현되었다. 렌티바이러스 형질도입을 위해, PBMC를 해동시켜 하룻 밤 동안 그대로 둔 다음 고형 항체를 사용하

여 활성화했다. 활성화된 세포를 MAGEA1 특이적 TCR을 인코딩하는 렌티바이러스 벡터를 사용하여 형질도입시킨 다음 시토카인의 존재하에서 팽창시켰다. T 세포를 수확하여 원심분리한 다음 동결보존했다.

[0198] T 세포는 상이한 웨티드는 물론 종양 세포주 및 건강한 조직의 일차 세포로 로딩된 T2 세포와 같은 상이한 표적 세포와 공동 배양 후 IFN- $\gamma$  방출에 대해 평가했다. T 세포 활성화 데이터가 다음에 표시된 바와 같이 절대 IFN- $\gamma$  수준 또는 배경이 감산된 방식으로 나와 있다.

[0199] TCR R35P3A4, R37P1C9 및 R43P3G5를 발현하는 CD8+ T 세포의 유효성을, 예를 들어 T 세포 활성화 시험(IFN- $\gamma$  방출) 또는 상이한 종양 세포주를 표적 세포로 사용하는 살해 분석에 의해 결정했다. 관심 대상의 TCR의 안전성 프로필에 대한 특성화는 건강한 조직으로 분리된 일차 세포 유형들 및 HLA-A\*02 양성 공여자로부터 유도된 다능성 줄기 세포(iPSC) 유래 세포 유형들과 공동 배양 후 TCR 발현 T 세포의 잠재적 활성화를 시험하여 접근했다(도 33). 세포 유형은 뇌, 심장 및 간 등 중요 장기, 및 상피, 내피 또는 평활근과 같은 상이한 세포 유형을 망라하는 방식으로 선택했다. 종양 세포주는 양성 및 음성 대조로 나란히 분석했다.

[0200] IFN- $\gamma$  방출에 대한 배경 감산 방법:

$$\text{Mean}_{\text{bg}}(\text{TCRoi}; \text{co}) = [\text{mean}(\text{TCRoi}; \text{co}) - \text{mean}(\text{TCRoi}; \text{작용자만})] - [\text{mean}(\text{mock}; \text{co}) - \text{mean}(\text{mock}; \text{작용자만})]$$

[0202] 각각의  $SD_{\text{bg}}$ 를 계산했다.

$$SD_{\text{bg}}(\text{TCRoi}; \text{co}) = [SD(\text{TCRoi}; \text{co})^2 + SD(\text{TCRoi}; \text{작용자만})^2 + SD(\text{mock}; \text{co})^2 + SD(\text{mock}; \text{작용자만})^2]^{[1/2]}$$

[0204] TCRoi = 관심 대상의 TCR을 발현하는 작용자 세포

[0205] Mock = 외인성 TCR 발현이 없는 작용자 세포

[0206] Co = 표적 세포와 공동배양된 작용자 세포

[0207] 작용자만 = 공동배양하지 않은 작용자 세포

[0208] Mean<sub>(bg)</sub> = IFN- $\gamma$  방출 평균(배경 감산됨)

[0209] SD<sub>(bg)</sub> = 표준 편차(배경 감산됨)

#### 실시예 1: T 세포 수용체 R26P1A9

[0211] TCR R26P1A9(서열번호 1 내지 12)가 HLA-A\*02 제시된 MAGEA1-003(서열번호 133)을 향해 제약된다(도 11 참조). R26P1A9는 HLA-A\*02+ 표적 세포와 공동 배양 시 이 TCR 방출 IFN- $\gamma$ 를 특이적으로 재발현하는 인간 원발성 CD8+T 세포로서 MAGEA1-003을 인식하며, 상기 표적 세포는 MAGEA1-003 웨티드나 MAGEA1-003의 알라닌 및 트레오닌 치환 변이체로 로딩된다(도 1 및 도 22). TCR R26P1A9가 MAGEA1-003을 특이적으로 인식하지만 MAGEA1-003에 대해 높은 정도의 서열 유사성을 보이는 다른 웨티드는 인식하지 못한다(도 11). NYES01-001 웨티드가 음성 대조로 사용된다. TCR R26P1A9가 6nM의 EC50을 갖는다(도 36).

#### 실시예 2: T 세포 수용체 R26P2A6

[0213] TCR R26P2A6(서열번호 13 내지 24)이 HLA-A\*02 제시된 MAGEA1-003(서열번호 133)을 향해 제약된다(도 12 참조). R26P2A6은 HLA-A\*02+ 표적 세포와 공동 배양 시 이 TCR 방출 IFN- $\gamma$ 를 특이적으로 재발현하는 인간 원발성 CD8+T 세포로서 MAGEA1-003을 인식하며, 상기 표적 세포는 MAGEA1-003 웨티드나 MAGEA1-003의 알라닌 및 트레오닌 치환 변이체로 로딩된다(도 2 및 도 23). TCR R26P2A6이 MAGEA1-003을 특이적으로 인식하지만 MAGEA1-003에 대해 높은 정도의 서열 유사성을 보이는 다른 웨티드는 인식하지 못한다(도 12). NYES01-001 웨티드가 음성 대조로 사용된다. TCR R26P2A9가 100nM의 EC50을 갖는다(도 37).

#### 실시예 3: T 세포 수용체 R26P3H1

[0215] TCR R26P3H1(서열번호 25 내지 36)이 HLA-A\*02 제시된 MAGEA1-003(서열번호 133)을 향해 제약된다(도 13 참조). R26P3H1은 HLA-A\*02+ 표적 세포와 공동 배양 시 이 TCR 방출 IFN- $\gamma$ 를 특이적으로 재발현하는 인간 원발성 CD8+ T 세포로서 MAGEA1-003을 인식하며, 상기 표적 세포는 MAGEA1-003 웨티드나 MAGEA1-003의 알라닌 및 트레오닌 치환 변이체로 로딩된다(도 3 및 도 24). TCR이 MAGEA1-003을 특이적으로 인식하지만 MAGEA1-003에 대해 높은 정도의 서열 유사성을 보이는 다른 웨티드는 인식하지 못한다(도 13). NYES01-001 웨티드가 음성 대조로

사용된다. TCR이 16nM의 EC50을 갖는다.

[0216] **실시예 4: T 세포 수용체 R35P3A4**

TCR R35P3A4(서열번호 37 내지 48)가 HLA-A\*02 제시된 MAGEA1-003(서열번호 133)을 향해 제약된다(위의 도 14 참조). R35P3A4는 HLA-A\*02+ 표적 세포와 공동 배양 시 이 TCR 방출 IFN $\gamma$ 를 재발현하는 인간 원발성 CD8+ T 세포로서 MAGEA1-003을 특이적으로 인식하며, 상기 표적 세포는 MAGEA1-003 웨티드나 MAGEA1-003의 알라닌 및 트레오닌 치환 변이체로 각각 로딩된 HLA-A\*02 사합체에 결합한다(도 4 및 도 25). 이 TCR이 MAGEA1-003을 특이적으로 인식하지만 MAGEA1-003에 대해 높은 정도의 서열 유사성을 보이는 다른 웨티드는 인식하지 못한다(도 14). NYES01-001 웨티드가 음성 대조로 사용된다. TCR이 16nM의 EC50(도 38) 및 29  $\mu$ M의 친화도를 갖는다.

[0218] TCR인 R35P3A4를 발현하는 CD8+ T 세포에서, 건강한 조직의 HLA-A\*02 양성 세포 유형과 공동배양시 활성화가 관찰되지 않은 반면(도 33 참조), MAGEA1-003 웨티드에 대한 기원 유전자로서 HLA-A\*02 및 MAGEA1을 발현하는 종양 세포주 UACC-257 및 U266B1을 향한 활성도가 있었다(도 32 및 도 33). NYES01 특이적 TCR 1G4를 발현하는 CD8+ T 세포에 대해 상응하는 패턴의 반응성이 관찰되었으며, 이것은 HLA-A\*02 양성 종양 세포주를 발현하는 NYES01을 향해 반응성인 것으로 나타났으나 건강한 조직 세포의 표시된 패널을 향해서는 나타나지 않았다.

[0219] HLA-A\*02 및 MAGEA1을 발현하는 세포주와 공동 배양 시 나타나는 T 세포 활성화는 TCR인 R35P3A4에 의해 내인성으로 발현되고 제시되는 표적 pH LA(인간 백혈구 항원 상에 제시되는 웨티드)의 인식을 반영한다.

[0220] **실시예 5: T 세포 수용체 R37P1C9**

TCR R37P1C9(서열번호 49 내지 60)가 HLA-A\*02 제시된 MAGEA1-003(서열번호 133)을 향해 제약된다(도 15 참조). R37P1C9는 HLA-A\*02+ 표적 세포와 공동 배양 시 이 TCR 방출 IFN $\gamma$ 를 특이적으로 재발현하는 인간 원발성 CD8+ T 세포로서 MAGEA1-003을 인식하며, 상기 표적 세포는 MAGEA1-003 웨티드나 MAGEA1-003의 알라닌 및 트레오닌 치환 변이체로 로딩된다(도 5 및 도 26). 이 TCR이 MAGEA1-003을 특이적으로 인식하지만 MAGEA1-003에 대해 높은 정도의 서열 유사성을 보이는 다른 웨티드는 인식하지 못한다(도 15). NYES01-001 웨티드가 음성 대조로 사용된다. TCR이 13nM의 EC50(도 34B 및 도 39) 및 8.7  $\mu$ M의 친화도를 갖는다.

[0222] 인간 원발성 CD8+ T 세포에서 R37P1C9의 재발현이 HLA-A\*02/MAGEA1-003 사합체의 선택적 결합을 유도하지만 HLA-A\*02/NYES01-001 사합체는 그렇지 않다(도 21). NYES01-001 특이적 TCR 1G4의 재발현 및 모의 발현이 대조로 사용된다.

[0223] TCR인 R37P1C9를 발현하는 CD8+ T 세포에서, 건강한 조직의 HLA-A\*02 양성 세포 유형과 공동배양 시 활성화가 관찰되지 않은 반면(도 33 참조), MAGEA1-003 웨티드에 대한 기원 유전자로서 HLA-A\*02 및 MAGEA1을 발현하는 종양 세포주 UACC-257 및 U266B1을 향한 활성도가 있었다(도 32 및 도 33). NYES01 특이적 TCR 1G4를 발현하는 CD8+ T 세포에 대해 상응하는 패턴의 반응성이 관찰되었으며, 이것은 HLA-A\*02 양성 종양 세포주를 발현하는 NYES01을 향해 반응성인 것으로 나타났으나 건강한 조직 세포의 표시된 패널을 향해서는 나타나지 않았다.

[0224] HLA-A\*02 및 MAGEA1을 발현하는 세포주와 공동 배양 시 나타나는 T 세포 활성화는 TCR인 R37P1C9에 의해 내인성으로 발현되고 제시되는 표적의 pH LA 인식을 반영하며, 이는 예를 들어 mRNA 전기친공, 렌티바이러스 형질도입 등의 유전자 전달 방법과는 무관하다(도 32 및 도 34).

[0225] **실시예 6: T 세포 수용체 R37P1H1**

TCR R37P1H1(서열번호 61 내지 72)이 HLA-A\*02 제시된 MAGEA1-003(서열번호 133)을 향해 제약된다(도 16 참조). R37P1H1은 HLA-A\*02+ 표적 세포와 공동 배양 시 이 TCR 방출 IFN $\gamma$ 를 특이적으로 재발현하는 인간 원발성 CD8+ T 세포로서 MAGEA1-003을 인식하며, 상기 표적 세포는 MAGEA1-003 웨티드나 MAGEA1-003의 알라닌 및 트레오닌 치환 변이체로 로딩된다(도 6 및 도 27). 이 TCR이 MAGEA1-003을 특이적으로 인식하지만 MAGEA1-003에 대해 높은 정도의 서열 유사성을 보이는 다른 웨티드는 인식하지 못한다(도 16). NYES01-001 웨티드가 음성 대조로 사용된다. TCR이 26nM의 EC50을 갖는다(도 40).

[0227] 인간 원발성 CD8+ T 세포에서 R37P1H1의 재발현이 HLA-A\*02/MAGEA1-003 사합체의 선택적 결합을 유도하지만 HLA-A\*02/NYES01-001 사합체는 그렇지 않다(도 21). NYES01-001 특이적 TCR 1G4의 재발현 및 모의 발현이 대조로 사용된다.

[0228] **실시예 7: T 세포 수용체 R42P3A9**

TCR R42P3A9(서열번호 73 내지 84)가 HLA-A\*02 제시된 MAGEA1-003(서열번호 133)을 향해 제약된다(도 17 참

조). R42P3A9는 HLA-A\*02+ 표적 세포와 공동 배양 시 이 TCR 방출 IFN $\gamma$ 를 특이적으로 재발현하는 인간 원발성 CD8+ T 세포로서 MAGEA1-003을 인식하며, 상기 표적 세포는 MAGEA1-003 펩티드나 MAGEA1-003의 알라닌 및 트레오닌 치환 변이체로 로딩된다(도 7 및 도 28). 이 TCR이 MAGEA1-003을 특이적으로 인식하지만 MAGEA1-003에 대해 높은 정도의 서열 유사성을 보이는 다른 펩티드는 인식하지 못한다(도 17). NYES01-001 펩티드가 음성 대조로 사용된다. TCR이 823nM의 EC50을 갖는다(도 41).

#### [0230] 실시예 8: T 세포 수용체 R43P3F2

TCR R42P3F2(서열번호 85 내지 96)가 HLA-A\*02 제시된 MAGEA1-003(서열번호 133)을 향해 제약된다(도 18 참조). R42P3F2는 HLA-A\*02+ 표적 세포와 공동 배양 시 이 TCR 방출 IFN $\gamma$ 를 특이적으로 재발현하는 인간 원발성 CD8+ T 세포로서 MAGEA1-003을 인식하며, 상기 표적 세포는 MAGEA1-003 펩티드나 MAGEA1-003의 알라닌 및 트레오닌 치환 변이체로 로딩된다(도 8 및 도 29). 이 TCR이 MAGEA1-003을 특이적으로 인식하지만 MAGEA1-003에 대해 높은 정도의 서열 유사성을 보이는 다른 펩티드는 인식하지 못한다(도 18). NYES01-001 펩티드가 음성 대조로 사용된다. TCR이 1,7nM의 EC50을 갖는다(도 42).

#### [0232] 실시예 9: T 세포 수용체 R43P3G5

TCR R43P3G5(서열번호 97 내지 108)가 HLA-A\*02 제시된 MAGEA1-003(서열번호 133)을 향해 제약된다(도 19 참조). R43P3G5는 HLA-A\*02+ 표적 세포와 공동 배양 시 이 TCR 방출 IFN $\gamma$ 를 특이적으로 재발현하는 인간 원발성 CD8+ T 세포로서 MAGEA1-003을 인식하며, 상기 표적 세포는 MAGEA1-003 펩티드나 MAGEA1-003의 알라닌 및 트레오닌 치환 변이체로 로딩된다(도 9 및 도 30). 이 TCR이 MAGEA1-003을 특이적으로 인식하지만 MAGEA1-003에 대해 높은 정도의 서열 유사성을 보이는 다른 펩티드는 인식하지 못한다(도 19). NYES01-001 펩티드가 음성 대조로 사용된다. TCR이 6,6nM의 EC50(도 43) 및 38 $\mu$ M의 친화도를 갖는다.

[0234] 인간 원발성 CD8+ T 세포에서 R43P3G5의 재발현이 HLA-A\*02/MAGEA1-003 사합체의 선택적 결합을 유도하지만 HLA-A\*02/NYES01-001 사합체는 그렇지 않다(도 21). NYES01-001 특이적 TCR 1G4의 재발현 및 모의 발현이 대조로 사용된다.

[0235] TCR인 R43P3G5를 발현하는 CD8+ T 세포에서, 건강한 조직의 HLA-A\*02 양성 세포 유형과 공동배양 시 활성화가 관찰되지 않은 반면(도 33 참조), MAGEA1-003 펩티드에 대한 기원 유전자로서 HLA-A\*02 및 MAGEA1을 발현하는 종양 세포주 UACC-257 및 U266B1을 향한 활성도가 있었다(도 32 및 도 33). NYES01 특이적 TCR 1G4를 발현하는 CD8+ T 세포에 대해 상응하는 패턴의 반응성이 관찰되었으며, 이것은 HLA-A\*02 양성 종양 세포주를 발현하는 NYES01을 향해 반응성인 것으로 나타났으나 건강한 조직 세포의 표시된 패널을 향해서는 나타나지 않았다. HLA-A\*02 및 MAGEA1을 발현하는 세포주와 공동 배양 시 나타나는 T 세포 활성화는 TCR인 R43P3G5에 의해 내인성으로 발현되고 제시되는 표적 pHLa의 인식을 반영한다.

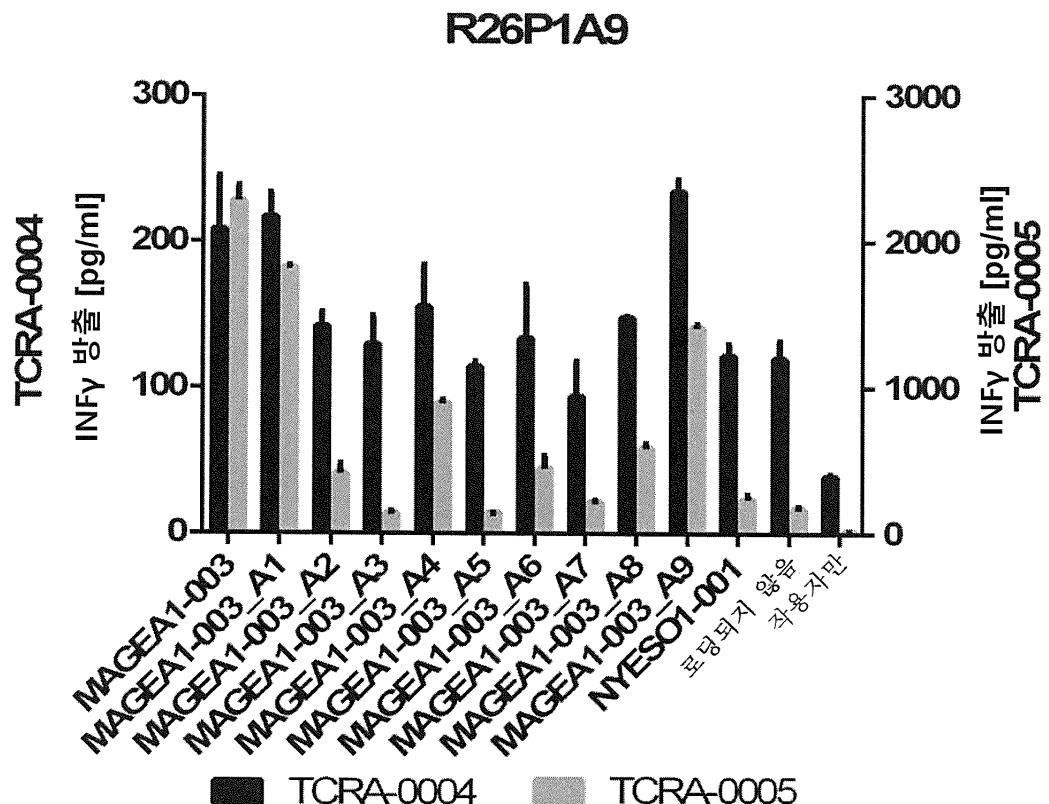
#### [0236] 실시예 10: T 세포 수용체 R59P2E7

TCR R59P2E7(서열번호 109 내지 120)이 HLA-A\*02 제시된 MAGEA1-003(서열번호 133)을 향해 제약된다(도 20 참조). R59P2E7은 HLA-A\*02+ 표적 세포와 공동 배양 시 이 TCR 방출 IFN $\gamma$ 를 특이적으로 재발현하는 인간 원발성 CD8+ T 세포로서 MAGEA1-003을 인식하며, 상기 표적 세포는 MAGEA1-003 펩티드나 MAGEA1-003의 알라닌 및 트레오닌 치환 변이체로 로딩된다(도 10 및 도 31). 이 TCR이 MAGEA1-003을 특이적으로 인식하지만 MAGEA1-003에 대해 높은 정도의 서열 유사성을 보이는 다른 펩티드는 인식하지 못한다(도 20). NYES01-001 펩티드가 음성 대조로 사용된다. TCR이 386nM의 EC50을 갖는다(도 44).

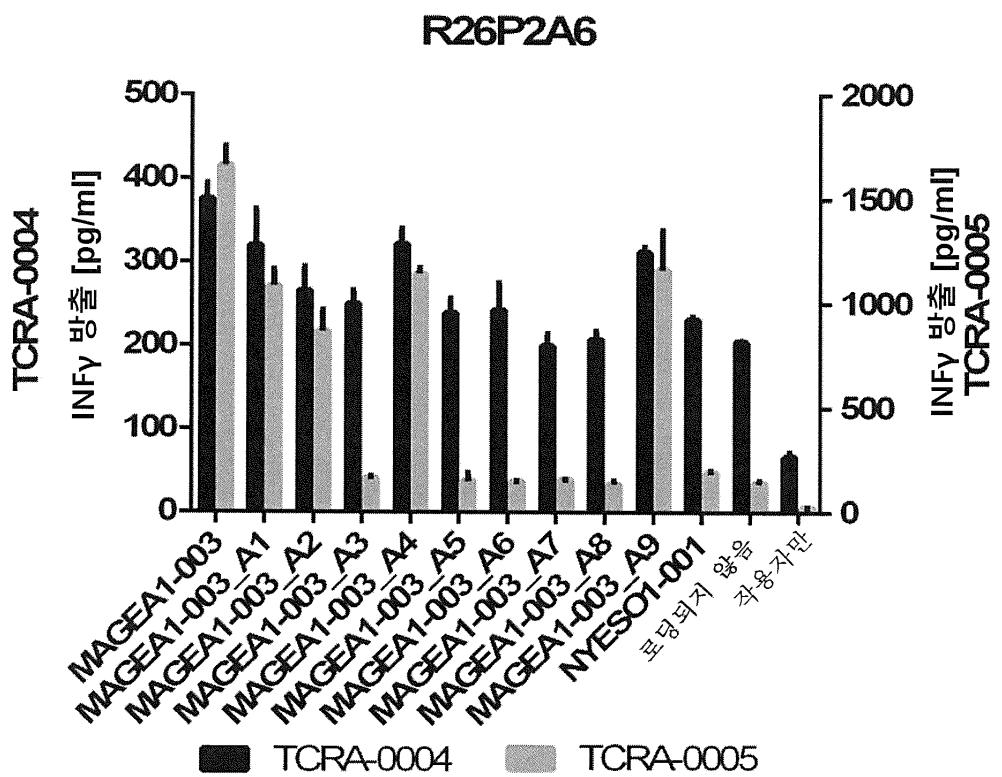
[0238] 인간 원발성 CD8+ T 세포에서 R59P2E7의 재발현이 HLA-A\*02/MAGEA1-003 사합체의 선택적 결합을 유도하지만 HLA-A\*02/NYES01-001 사합체는 그렇지 않다(도 21). NYES01-001 특이적 TCR 1G4의 재발현 및 모의 발현이 대조로 사용된다.

도면

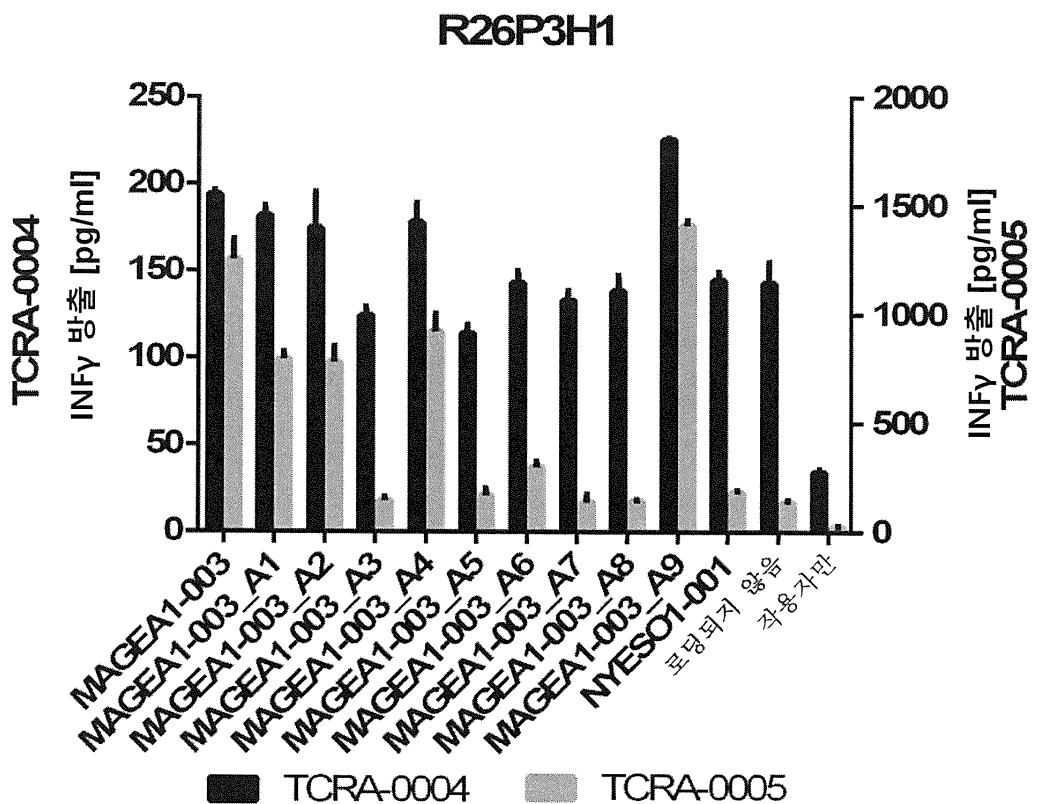
도면1



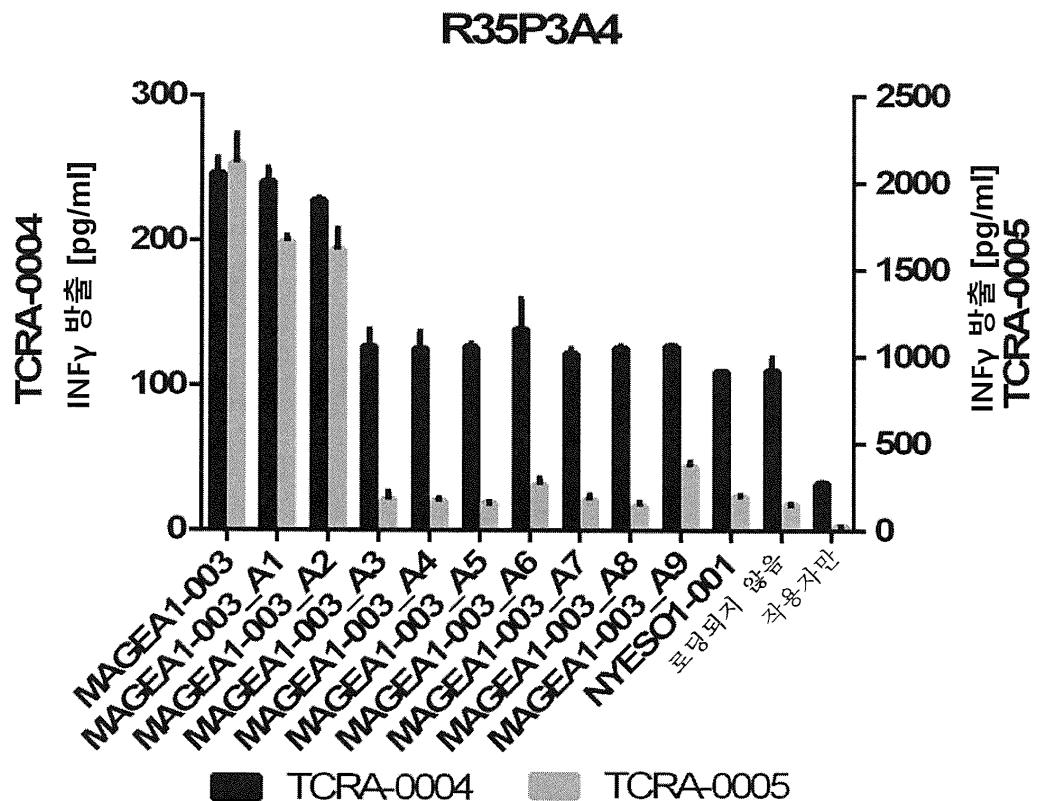
도면2



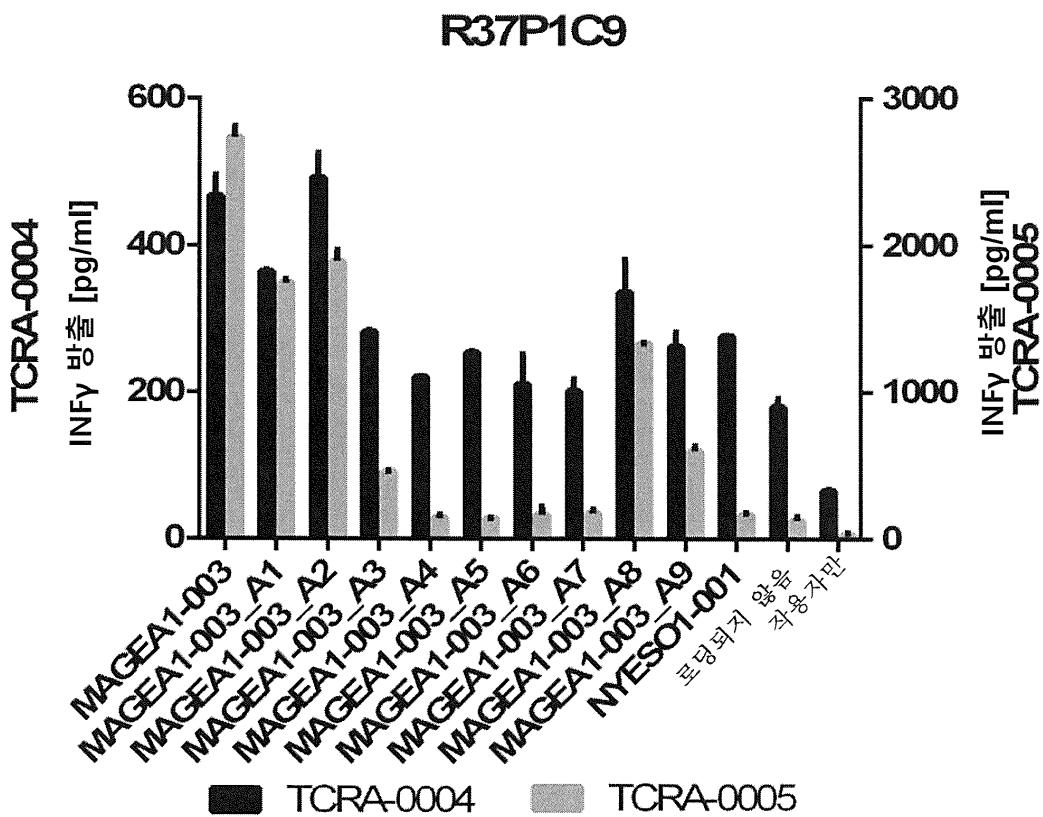
도면3



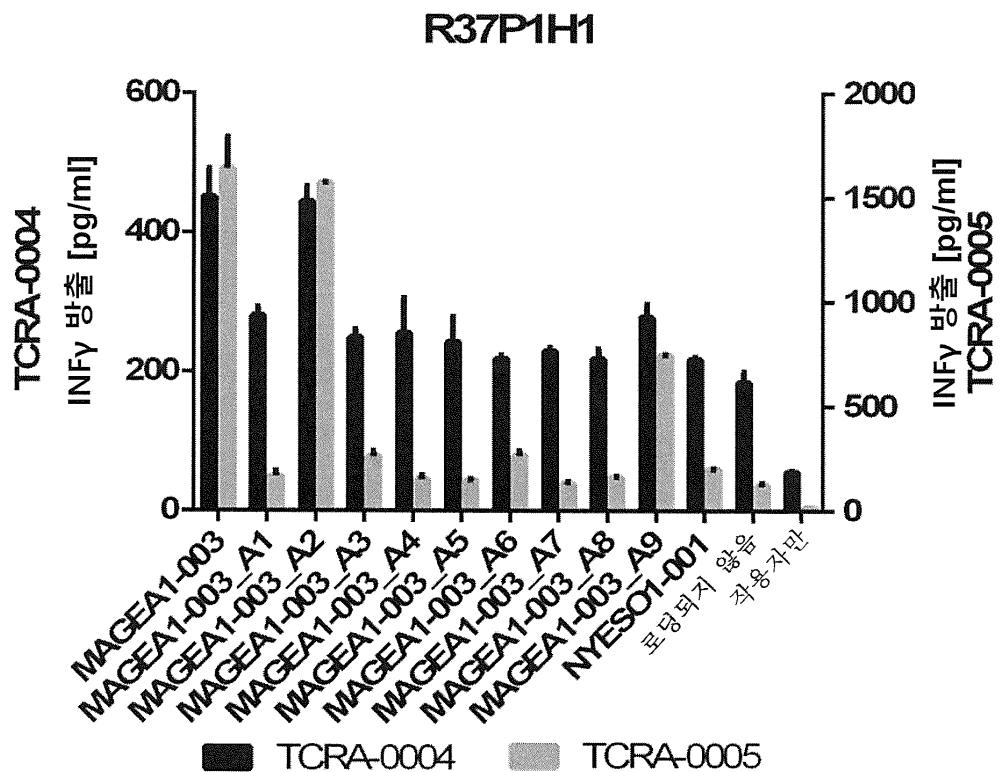
도면4



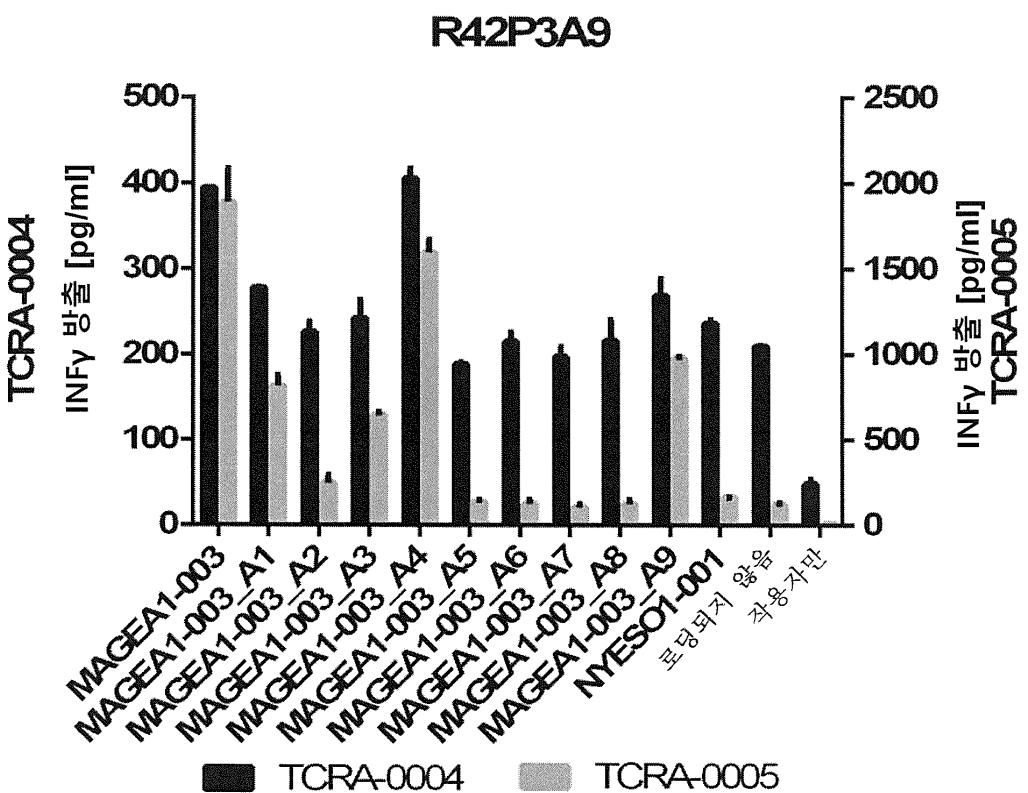
도면5



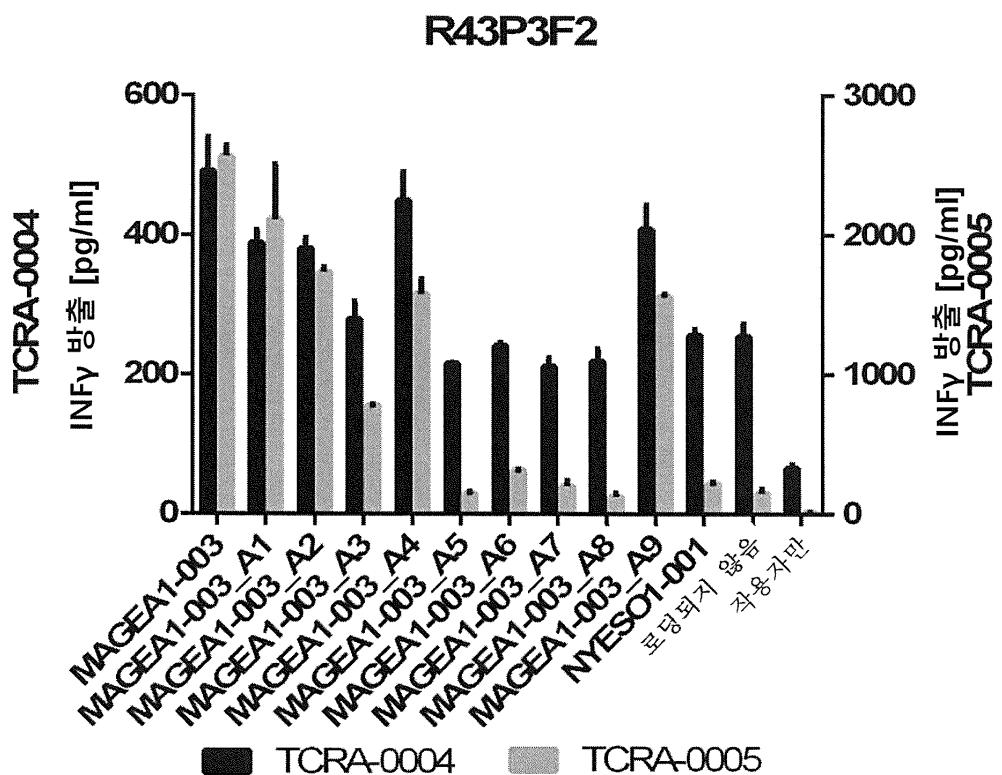
도면6



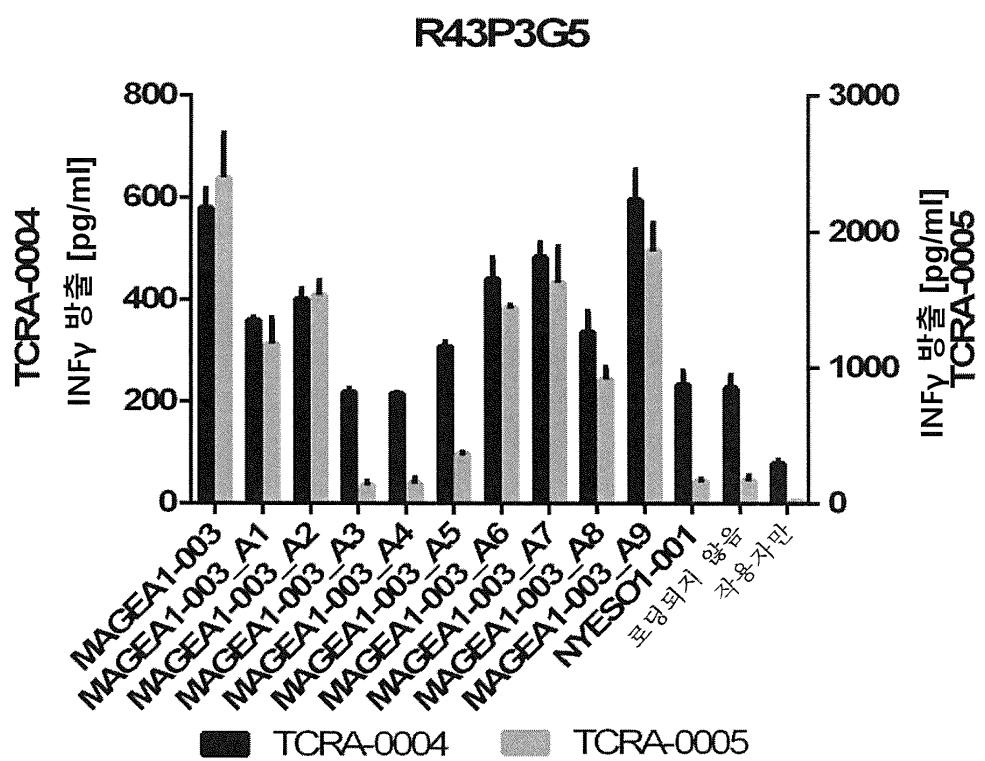
도면7



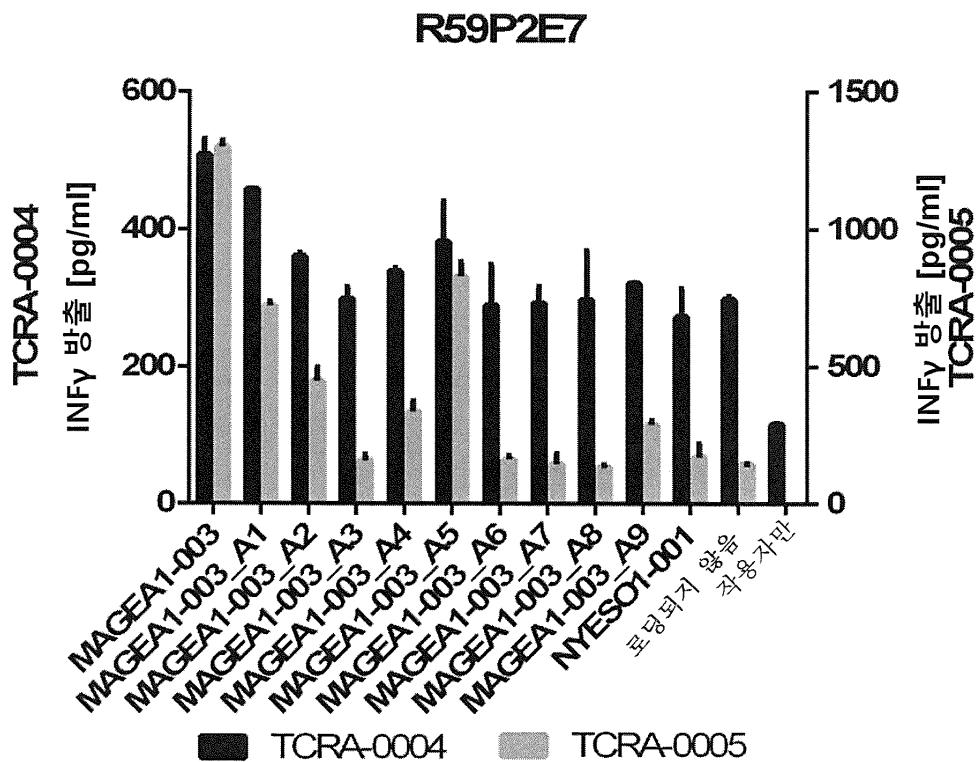
도면8



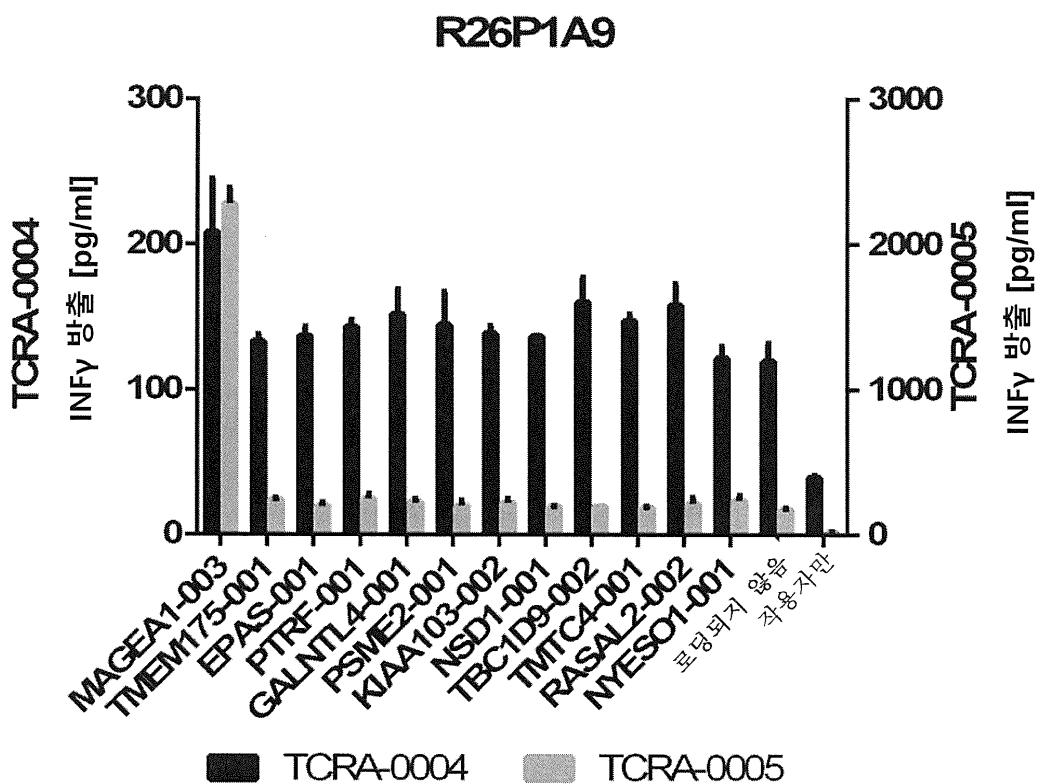
도면9



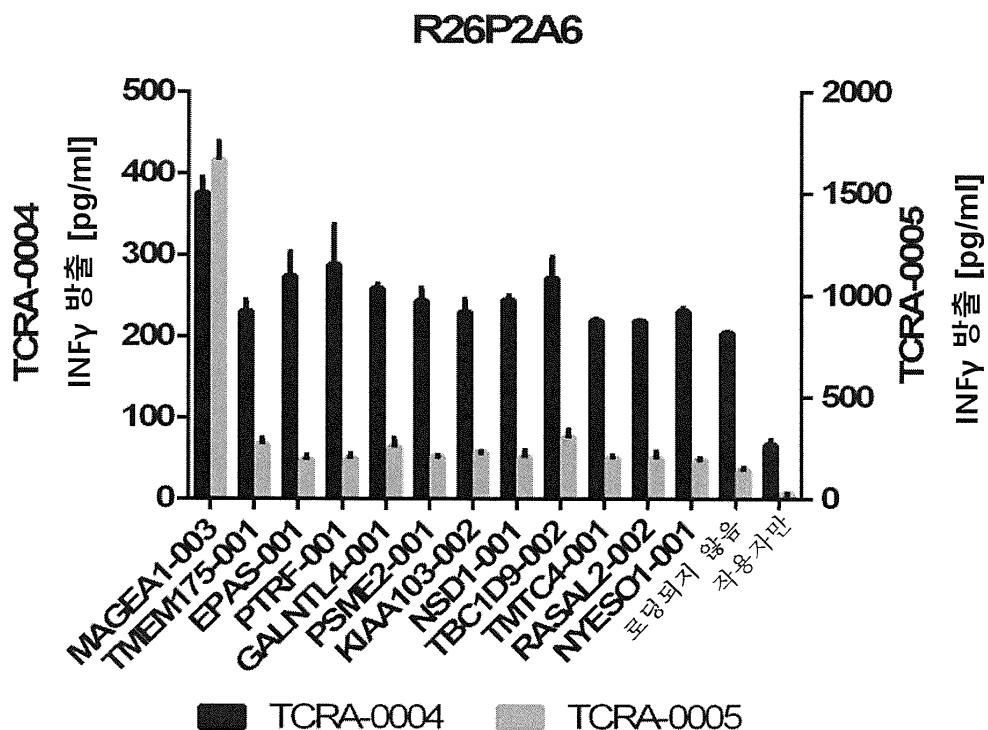
도면10



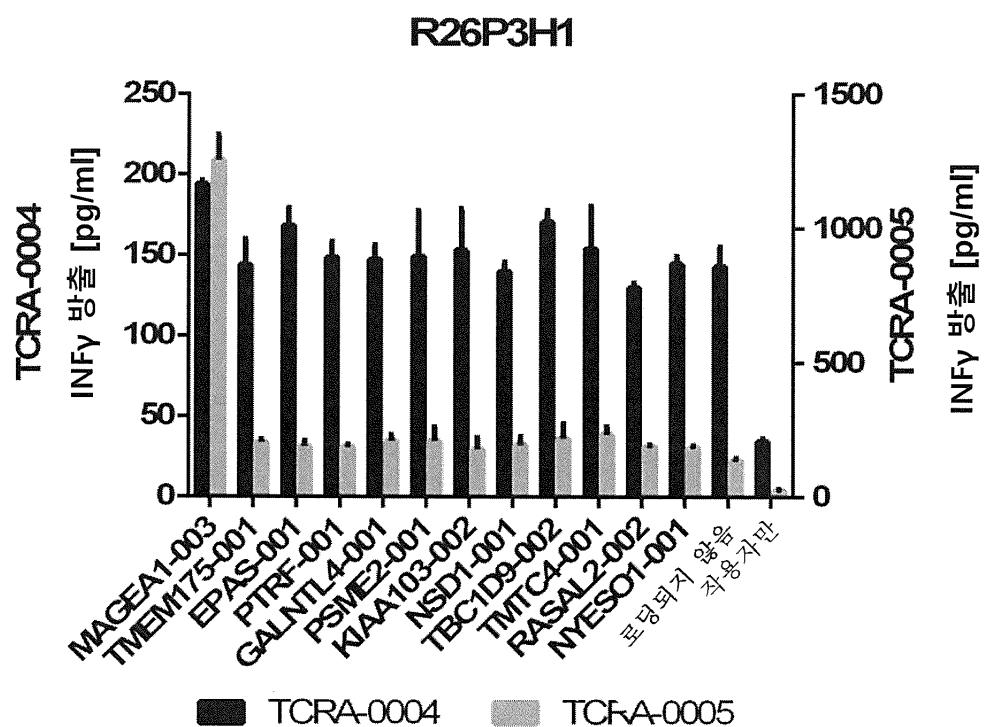
도면11



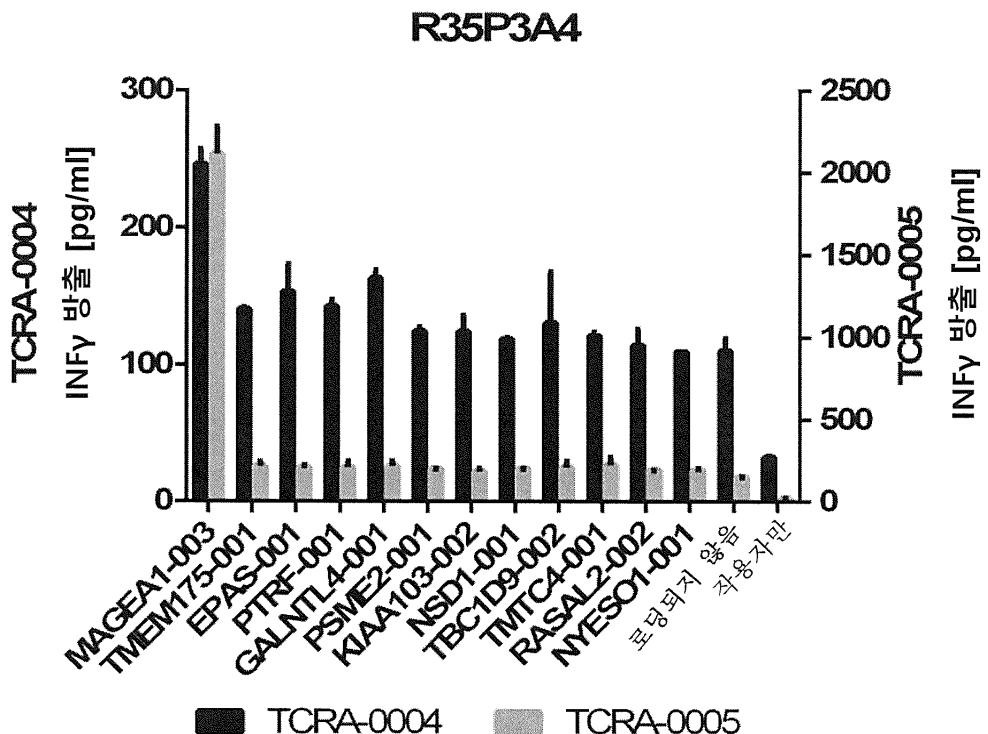
도면12



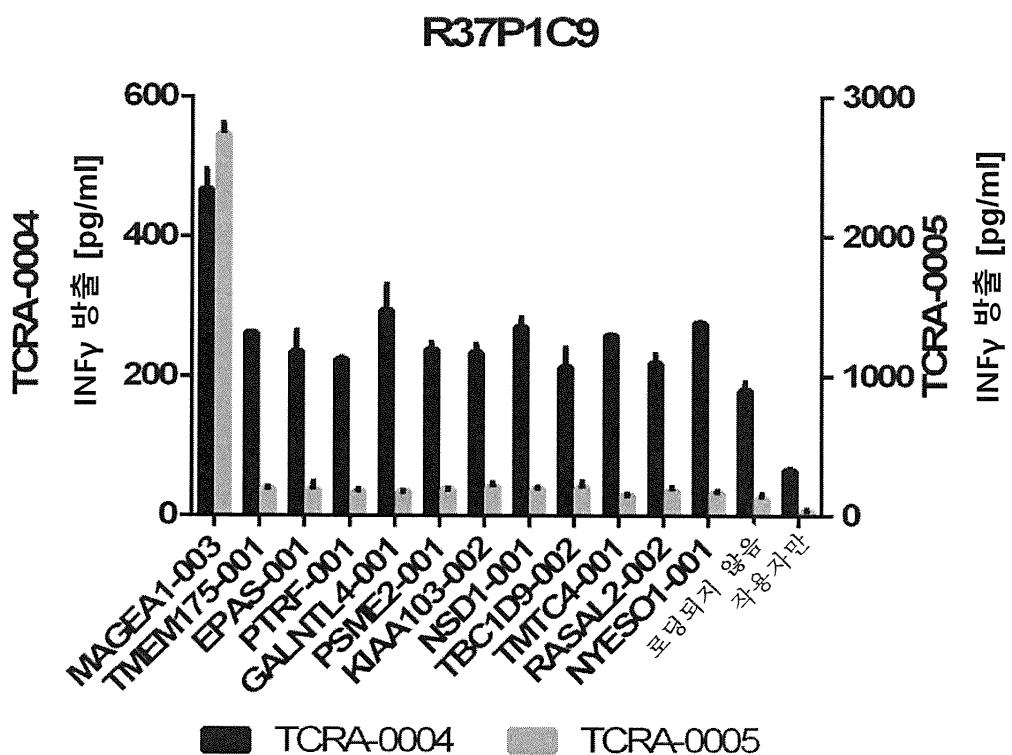
도면13



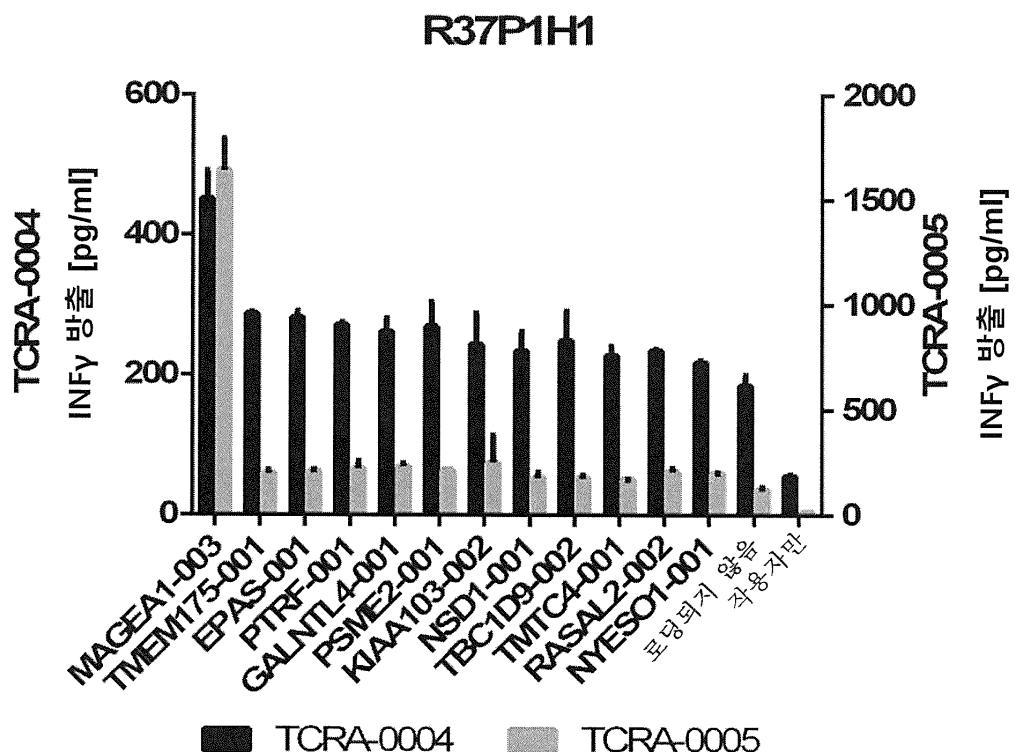
도면14



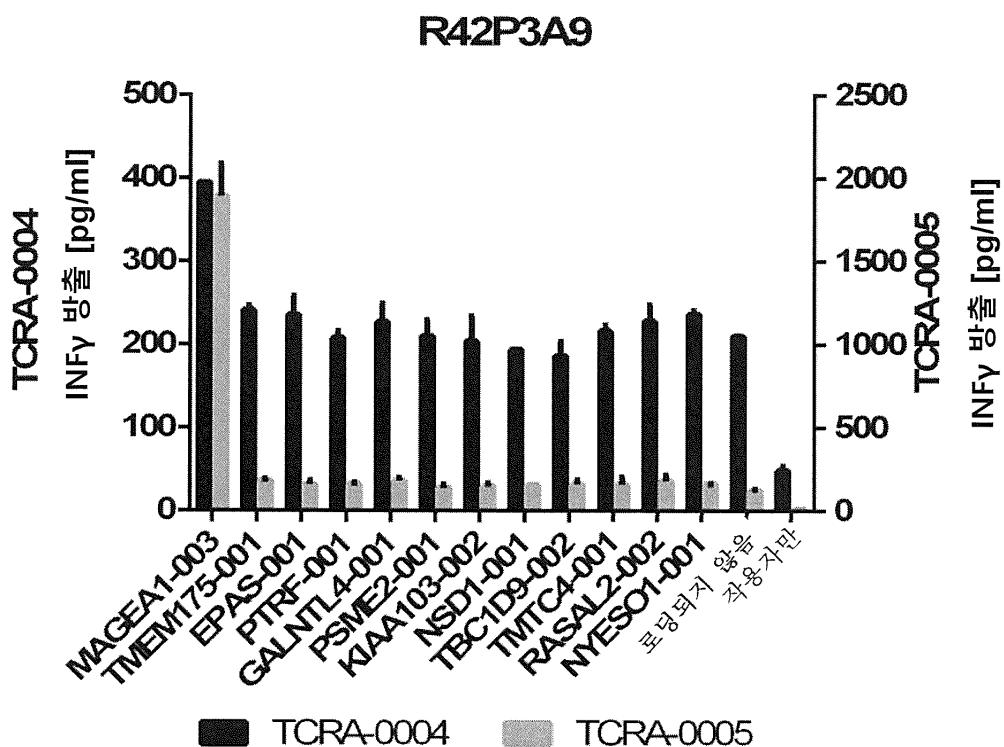
도면15



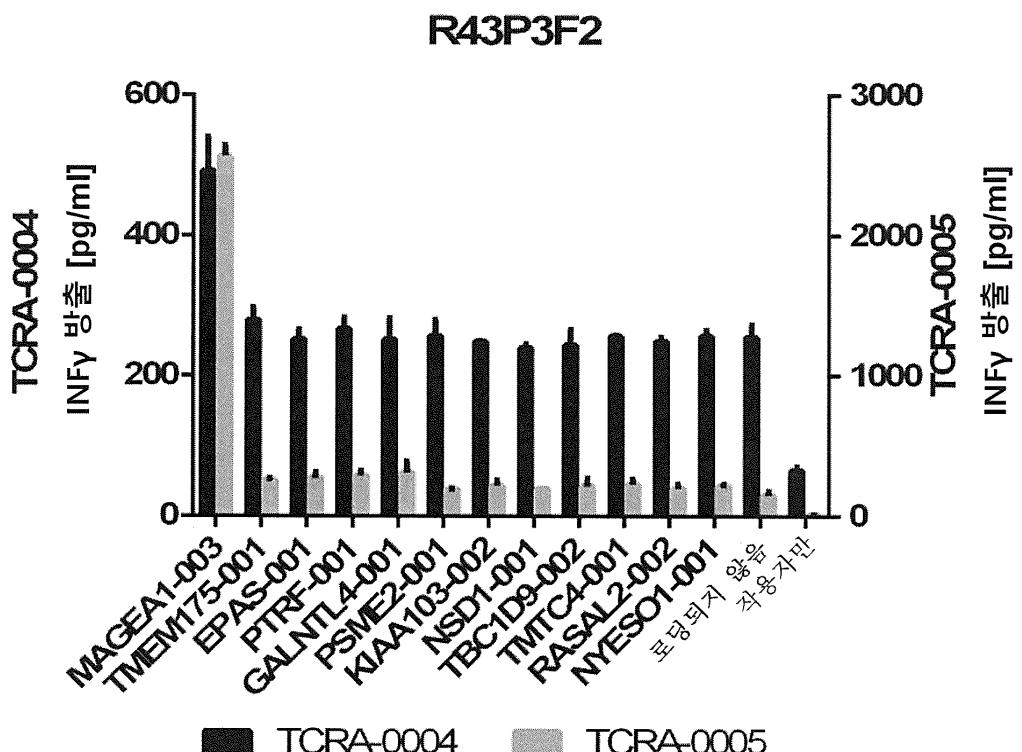
도면16



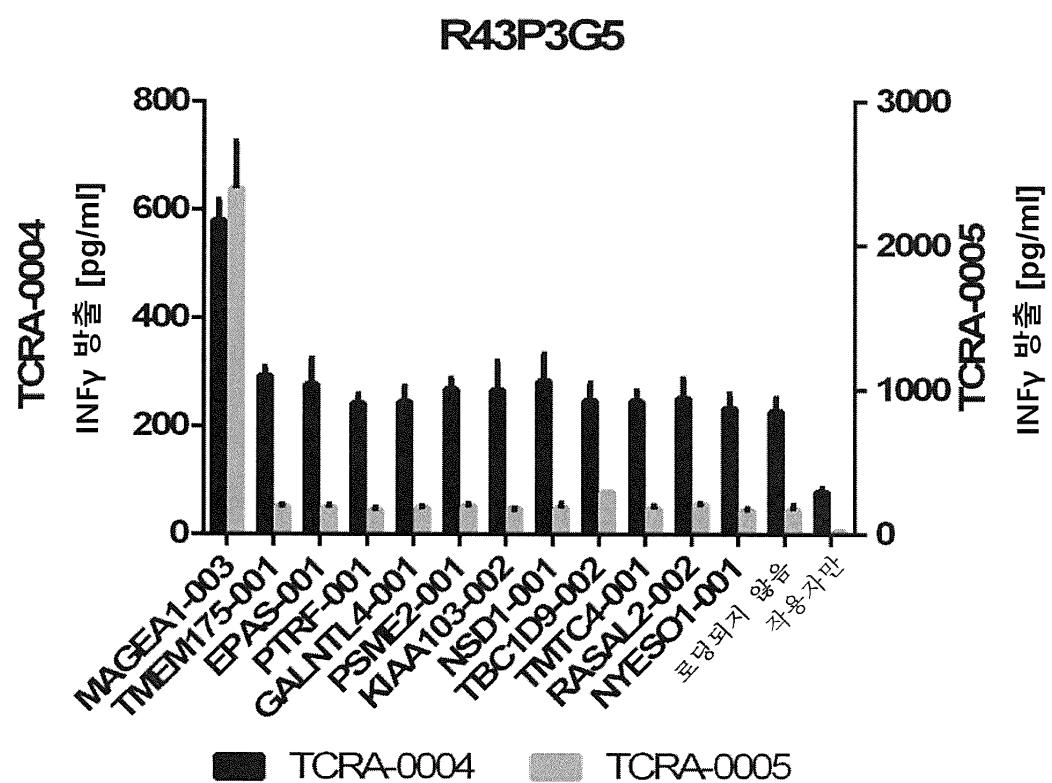
도면17



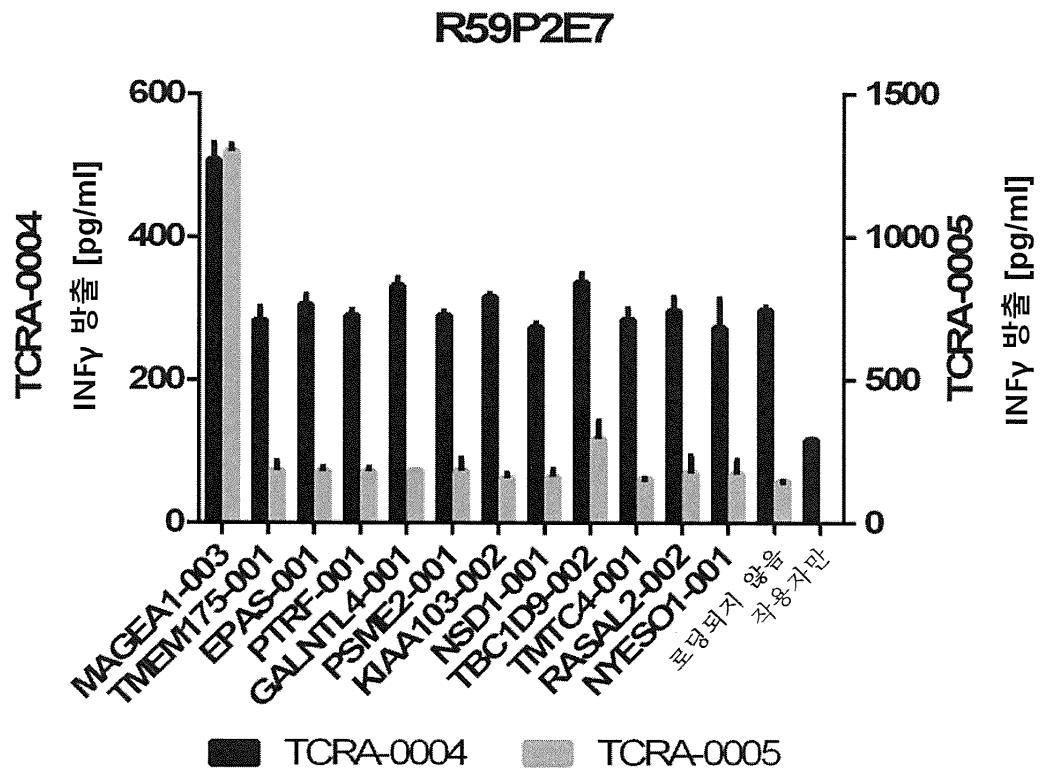
도면18



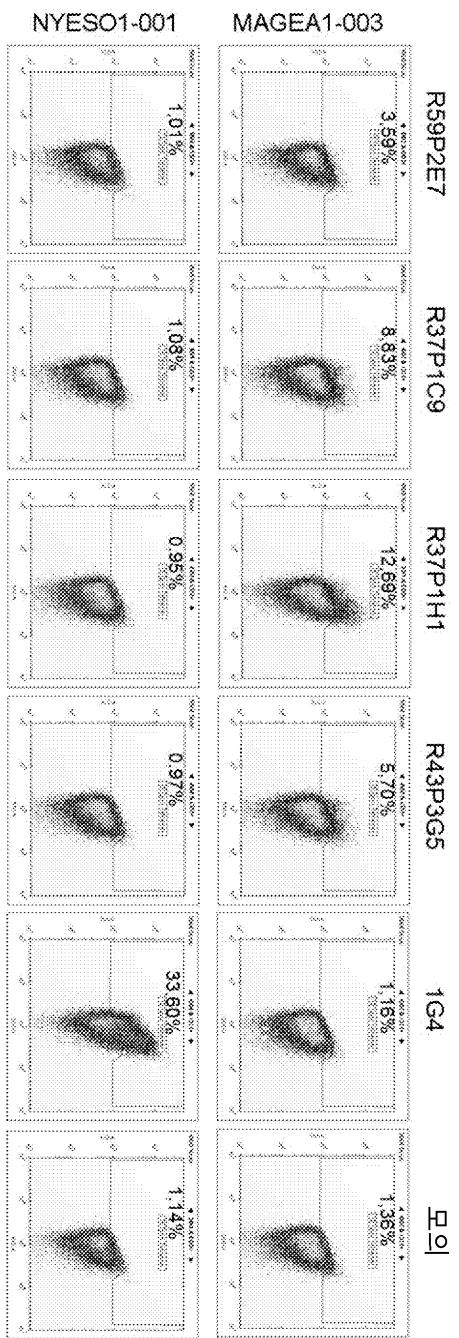
도면19



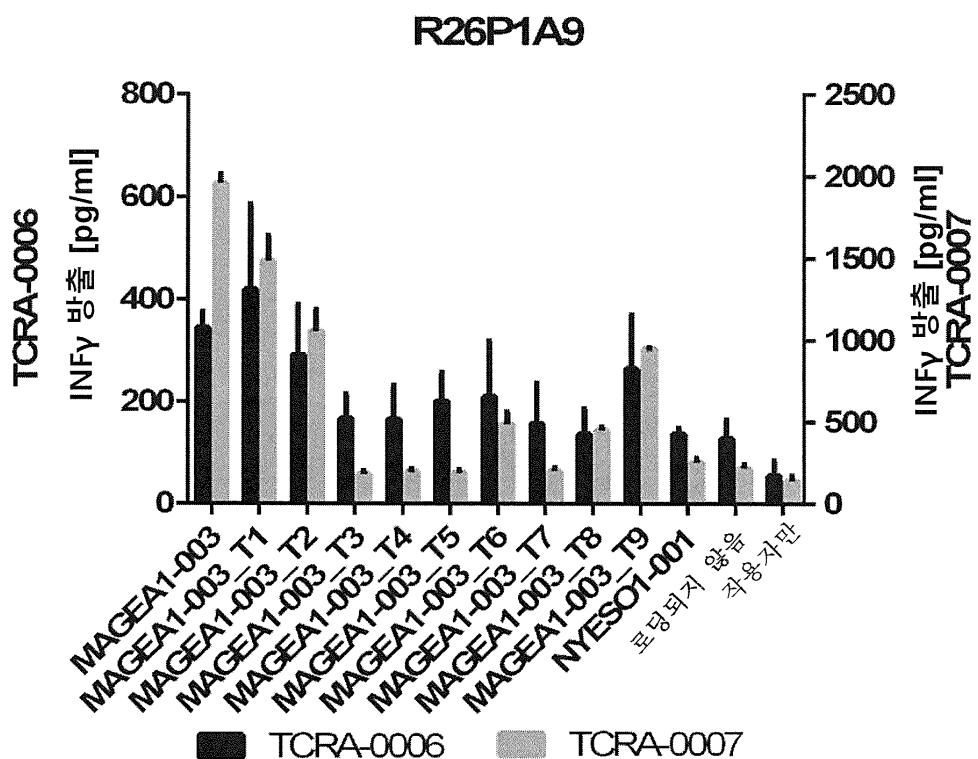
도면20



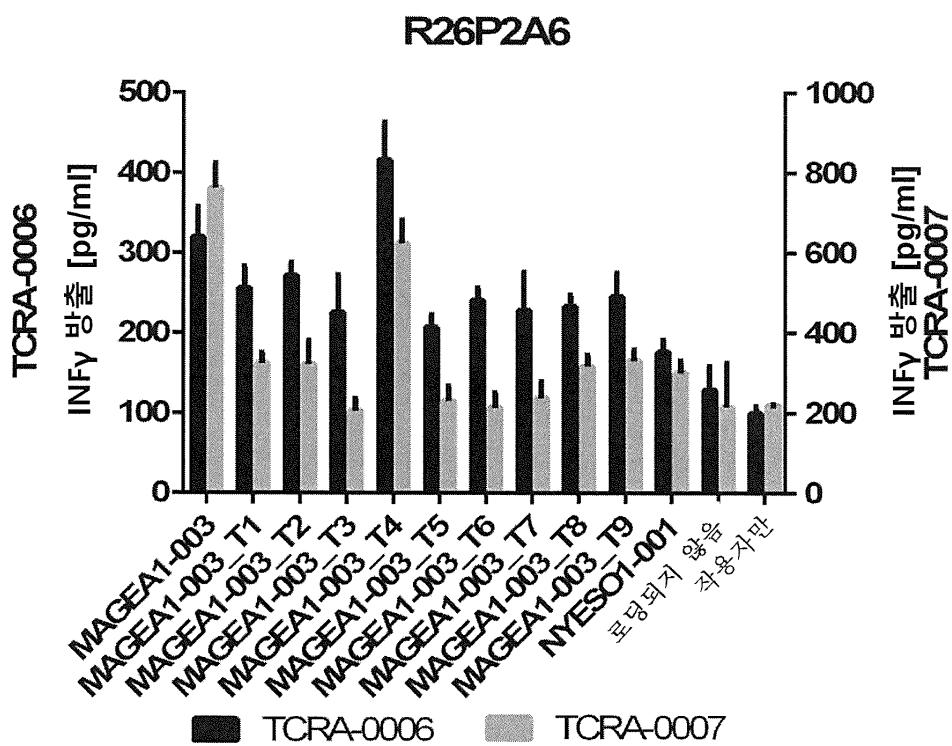
## 도면21



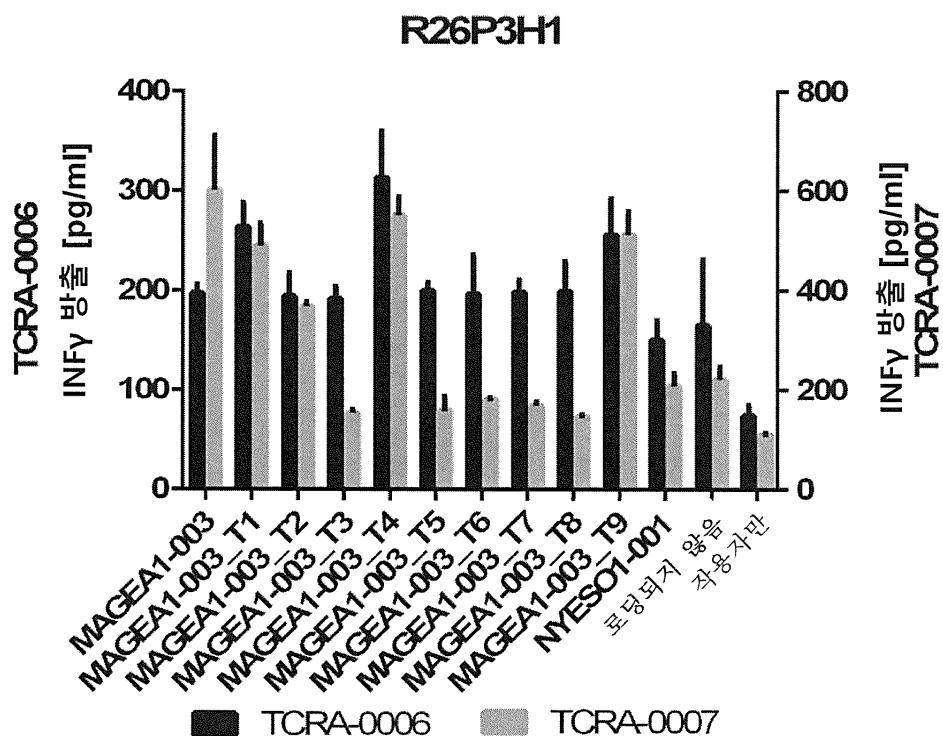
도면22



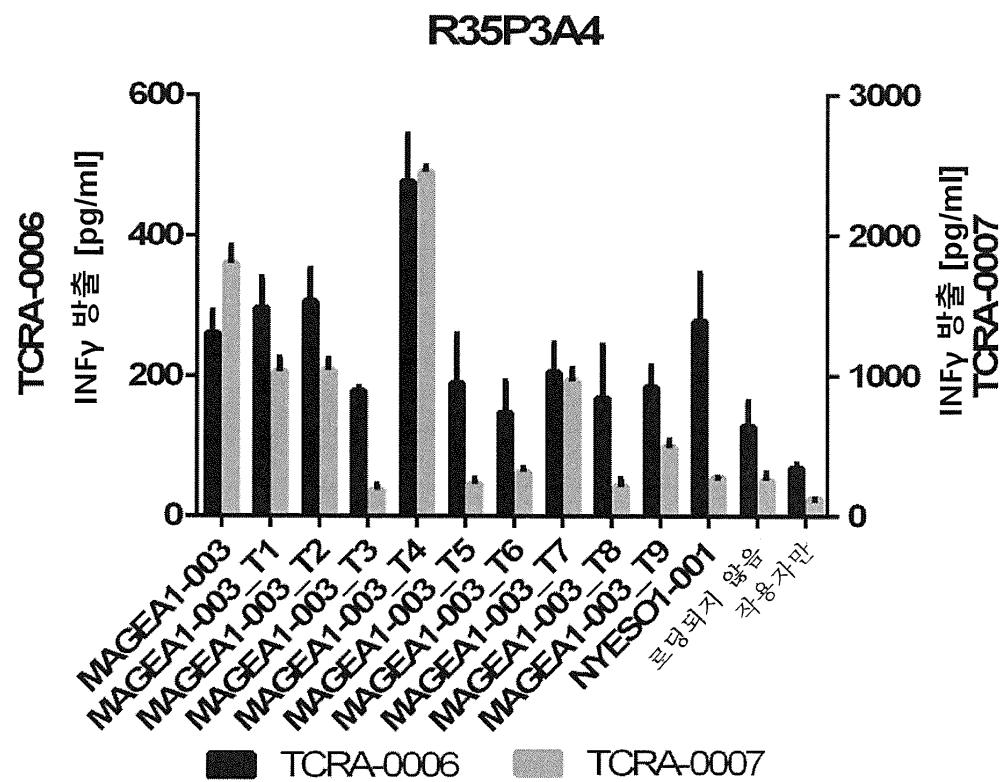
도면23



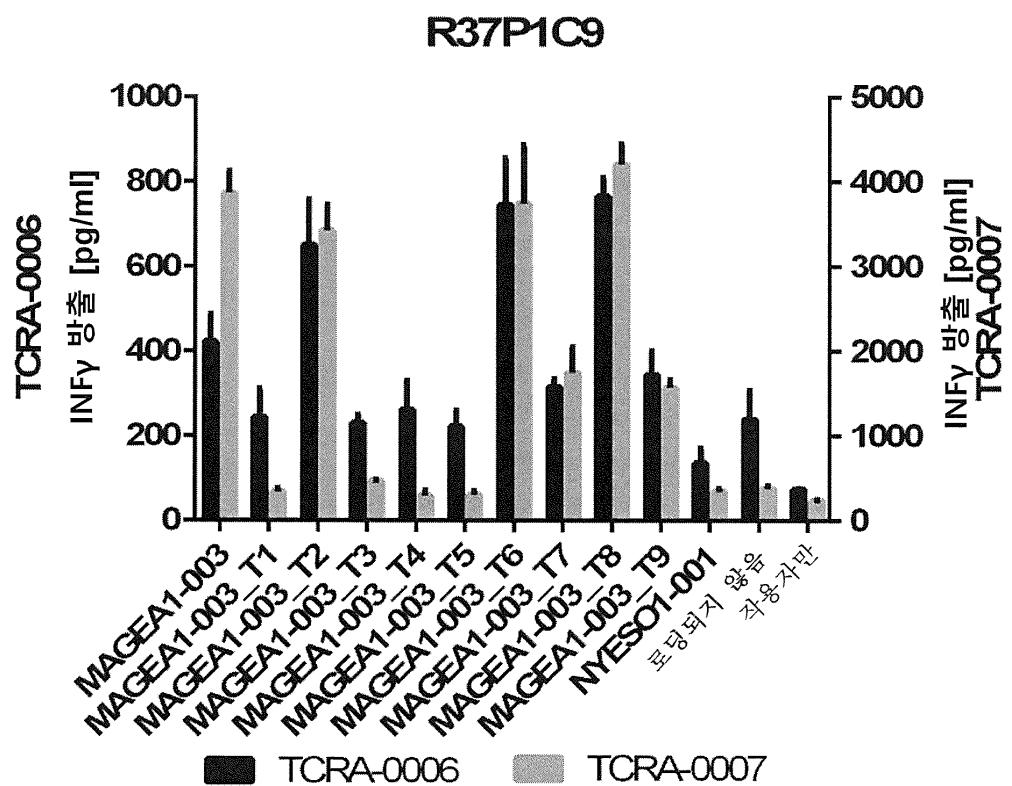
도면24



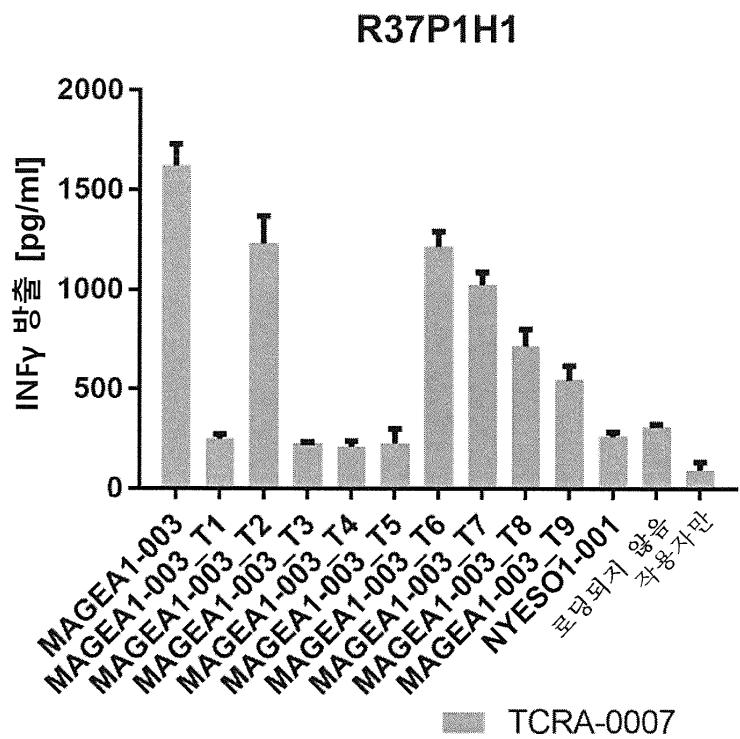
도면25



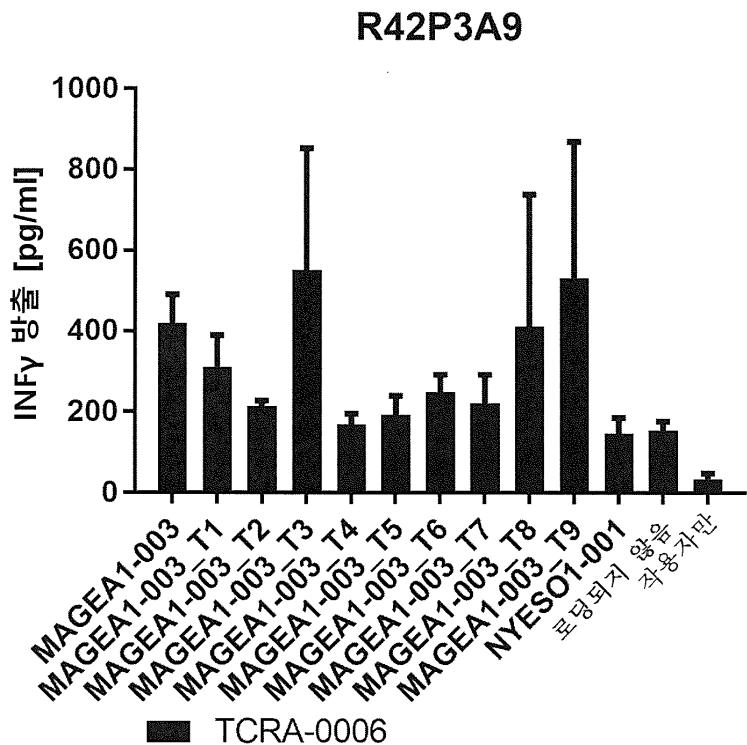
도면26



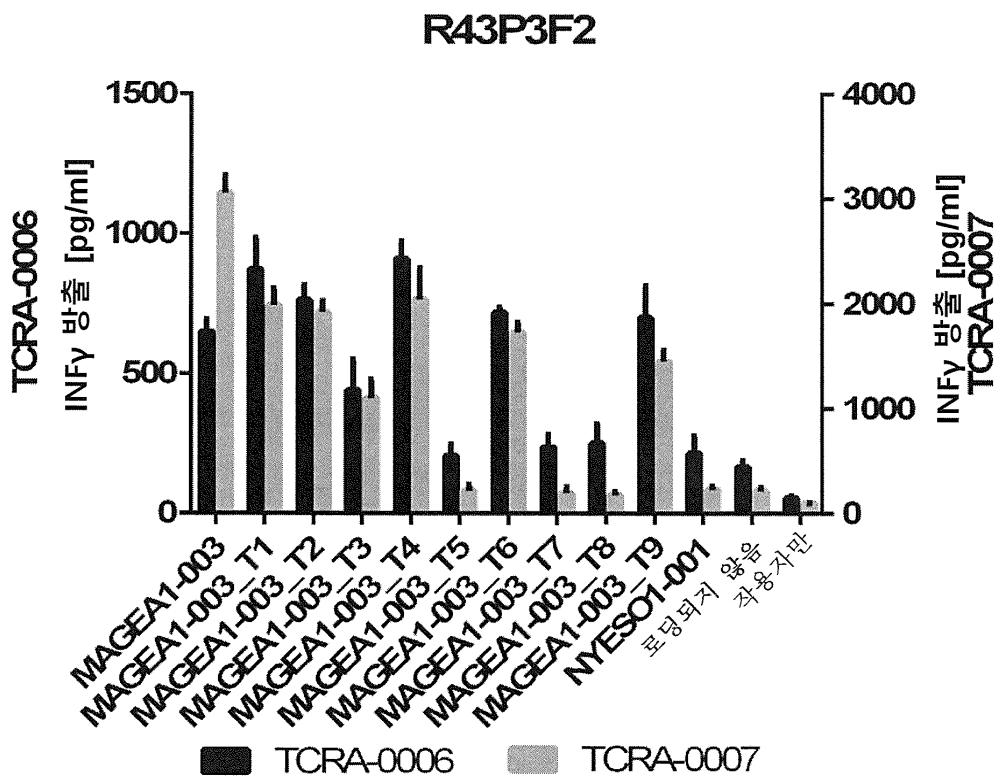
도면27



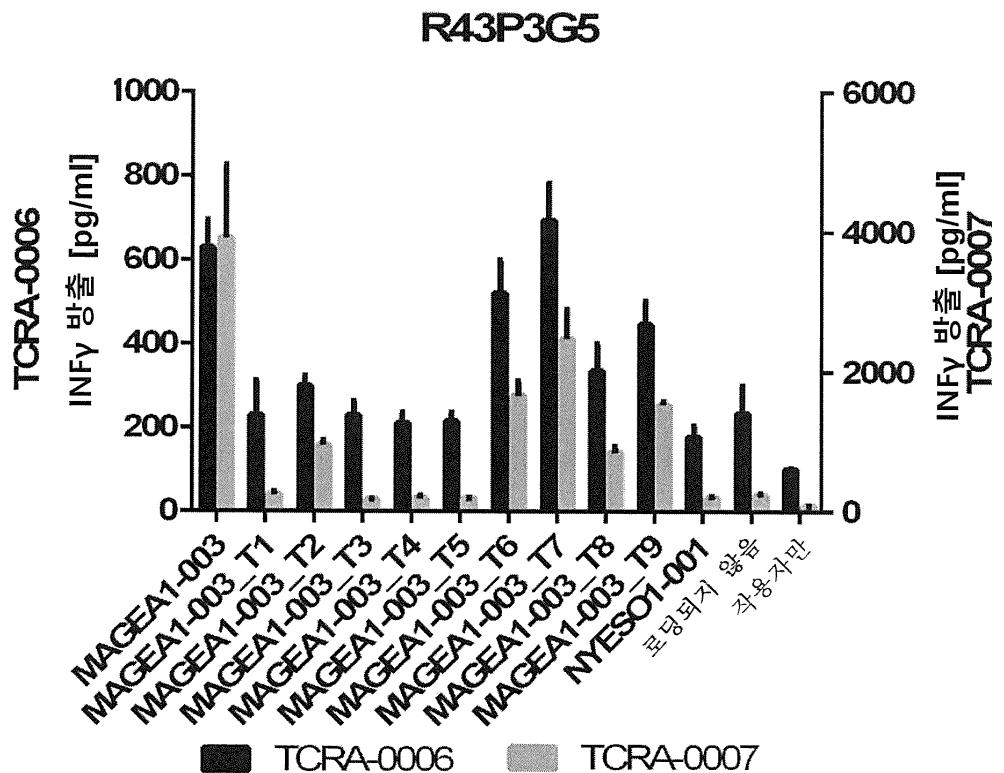
도면28



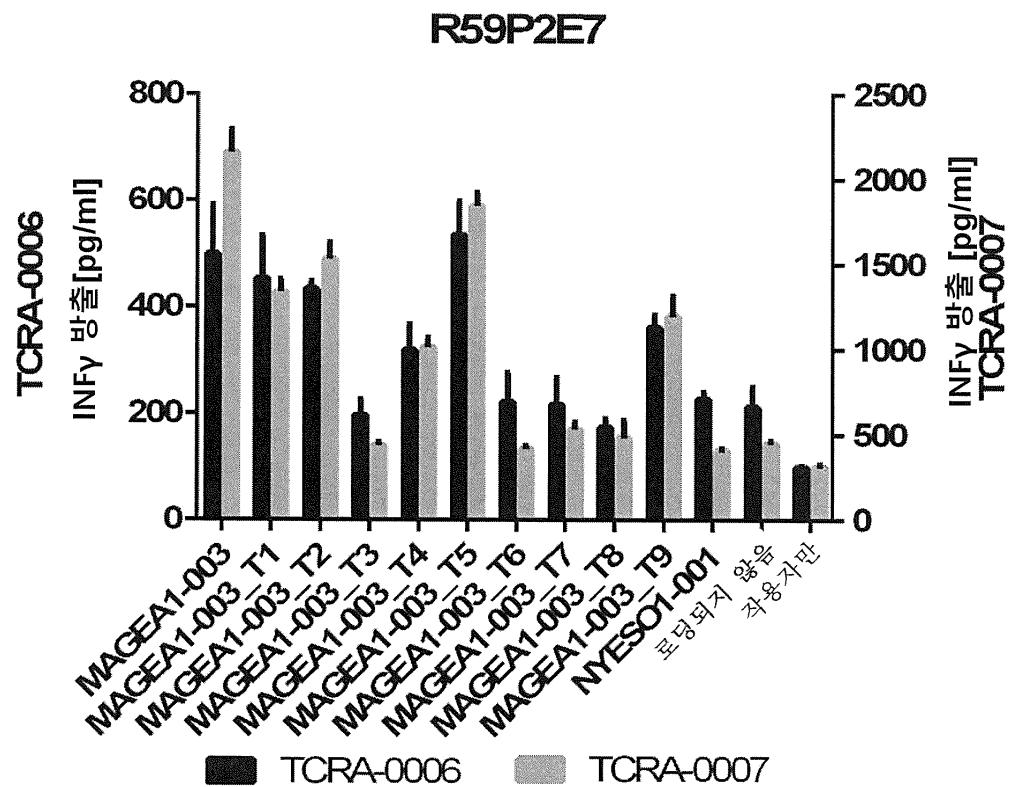
도면29



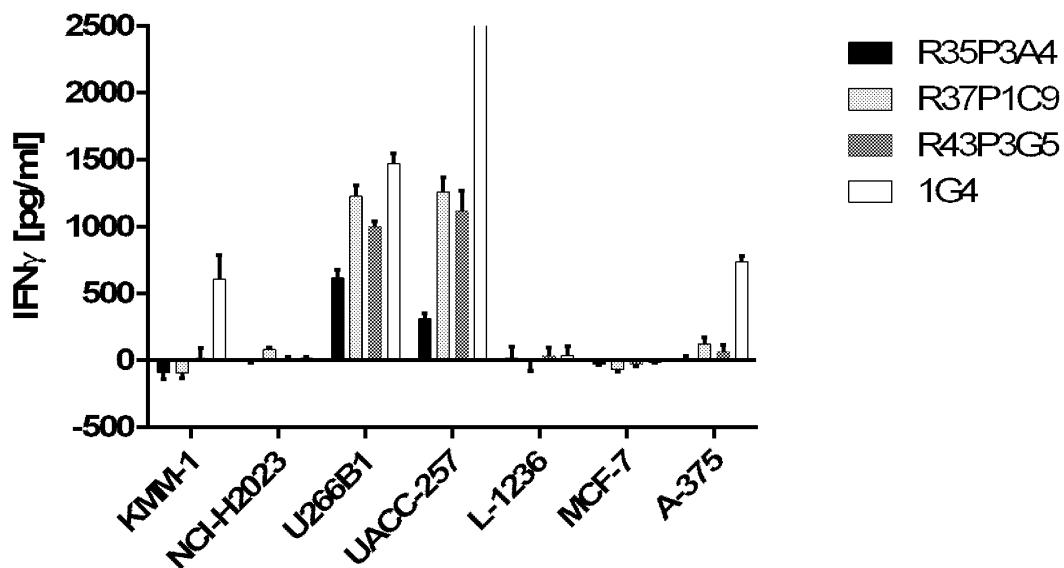
도면30



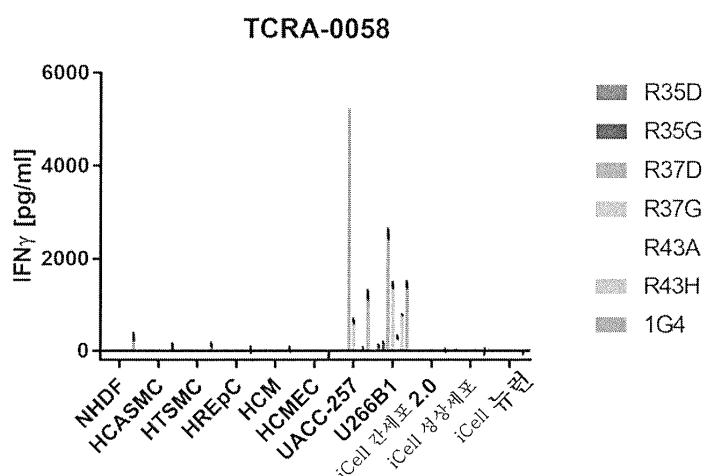
도면31



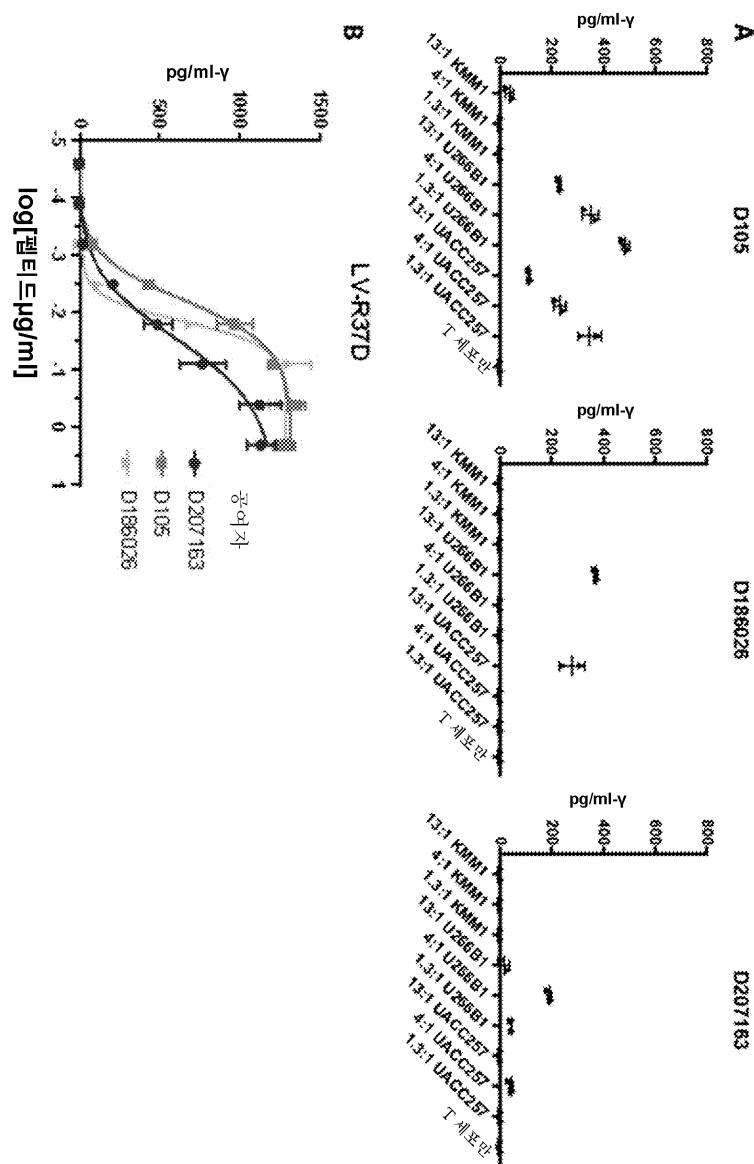
도면32



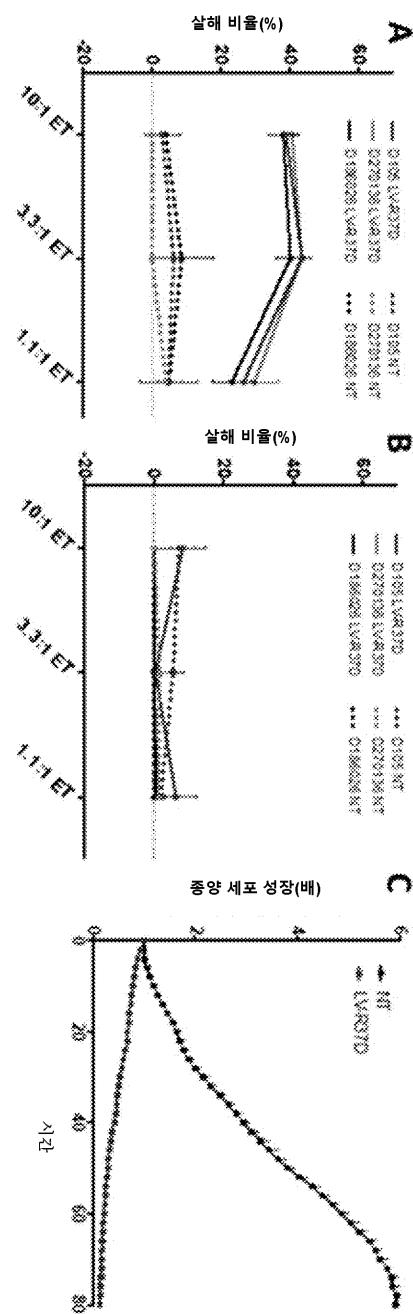
도면33



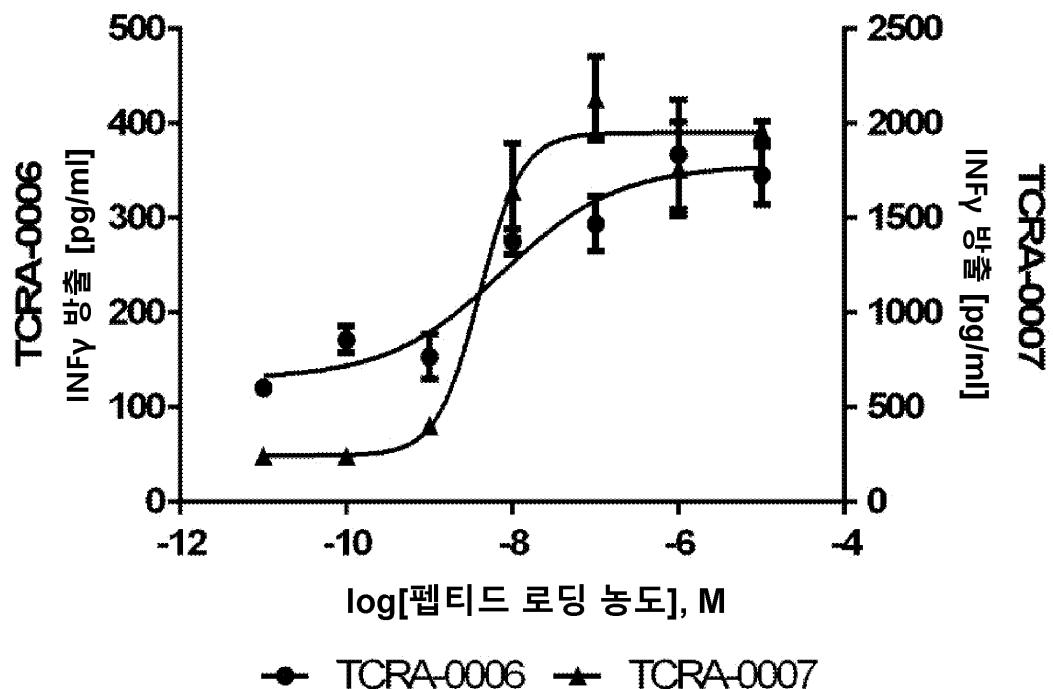
도면34



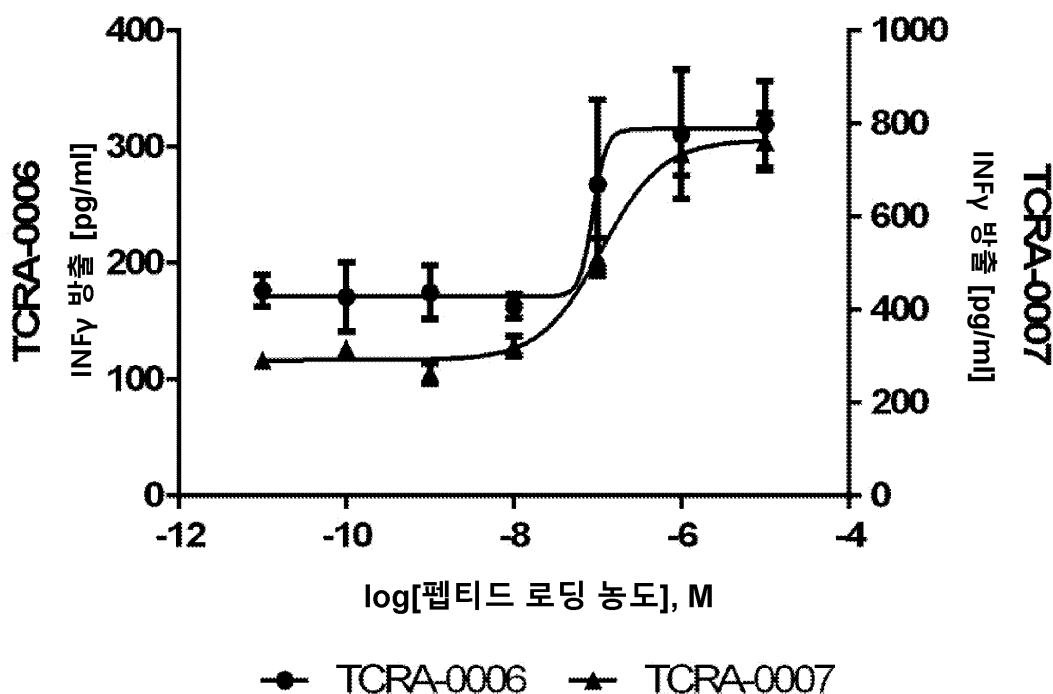
도면35



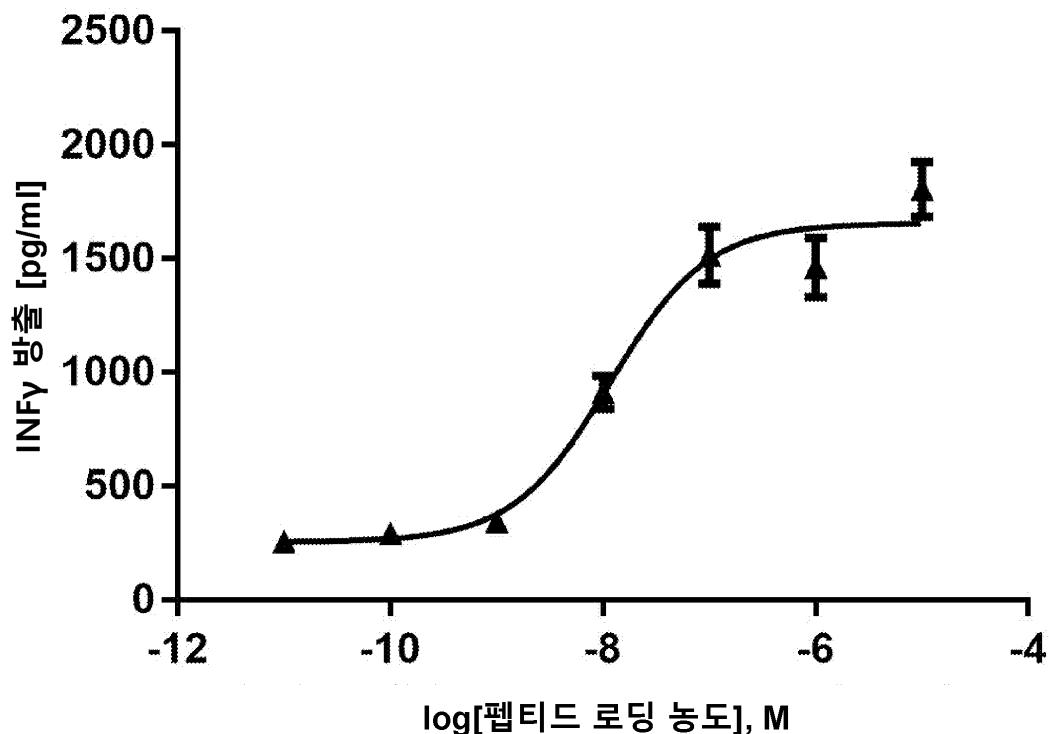
도면36



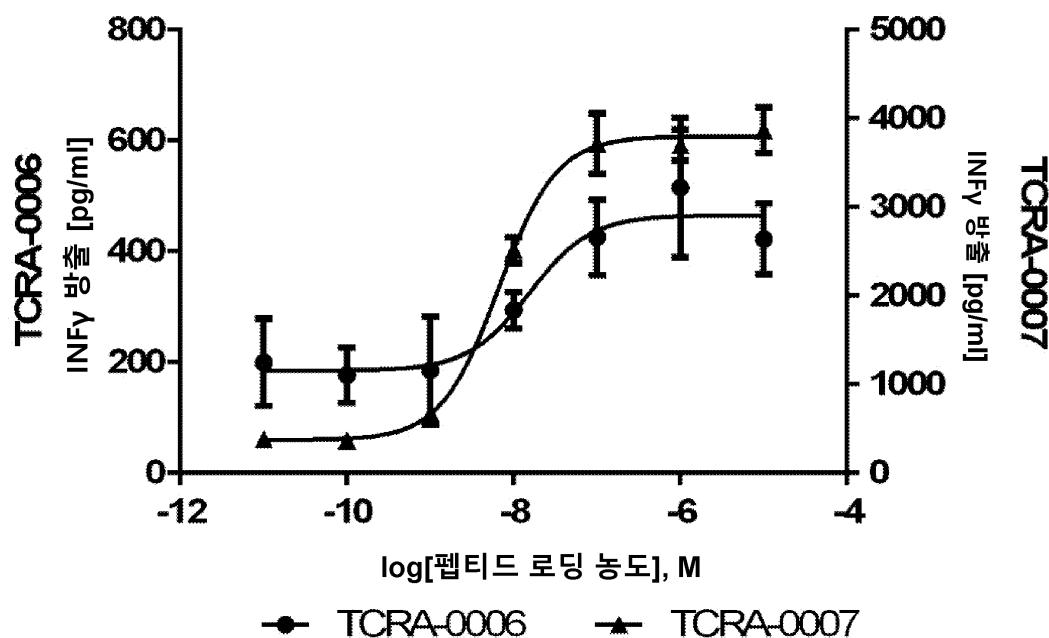
도면37



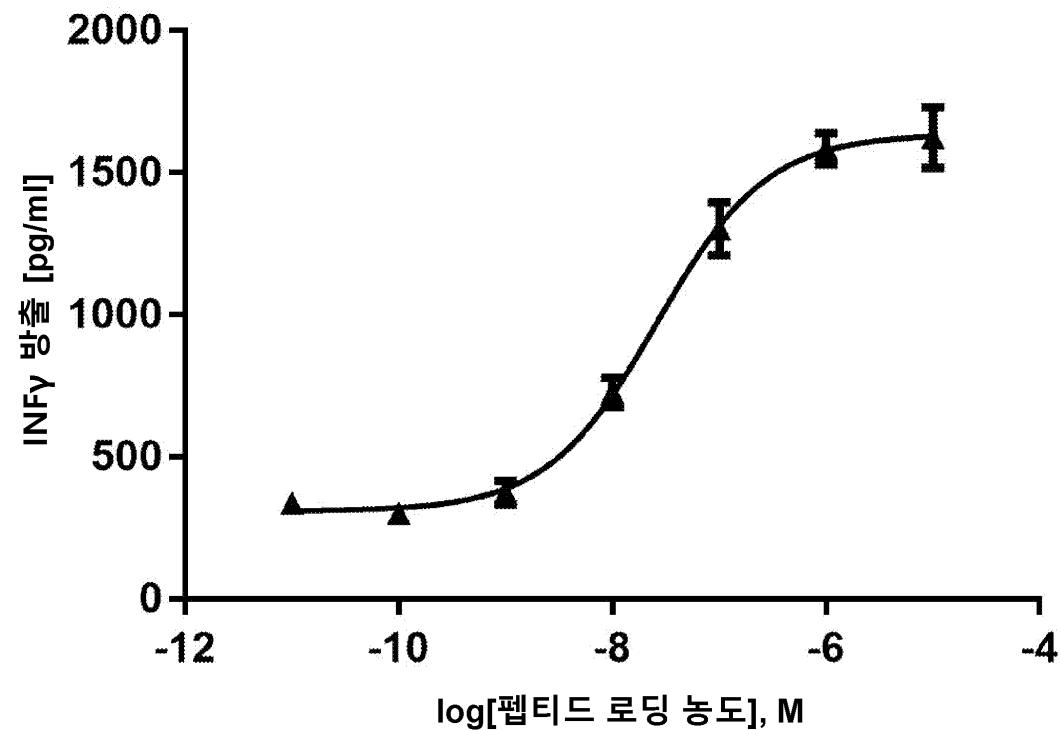
도면38



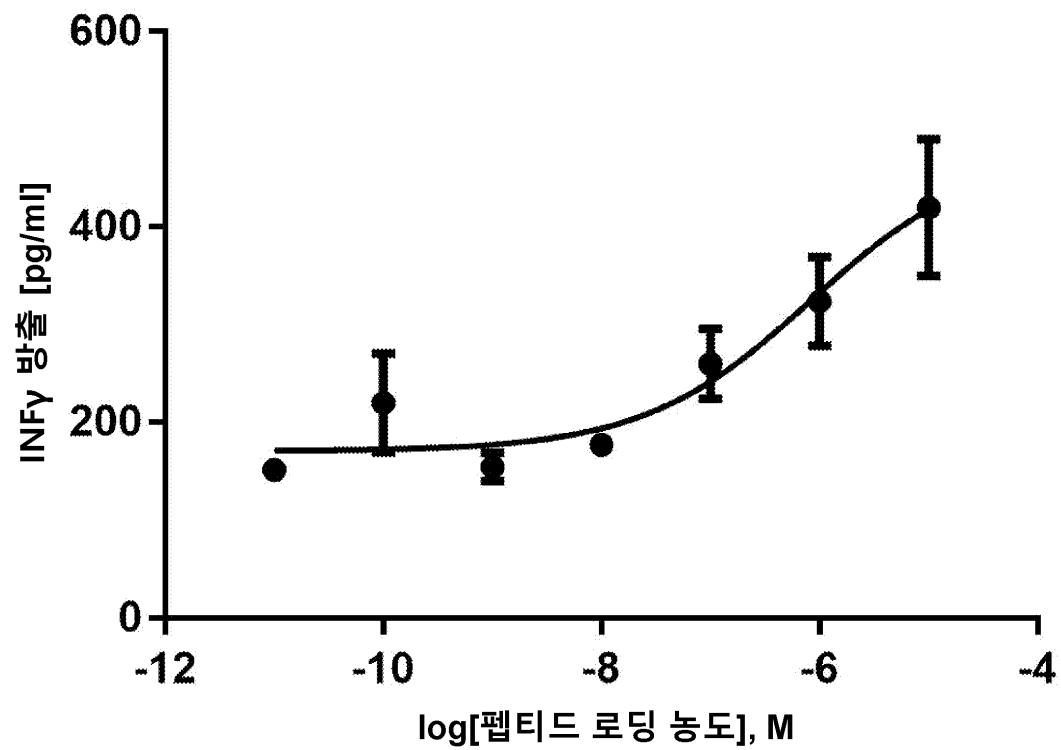
도면39



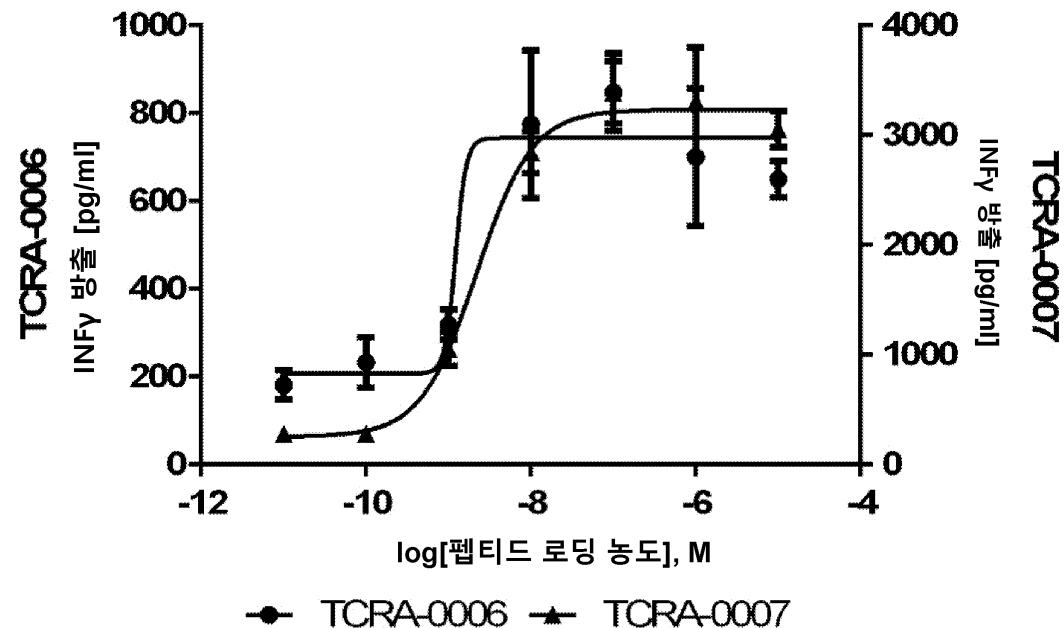
도면40



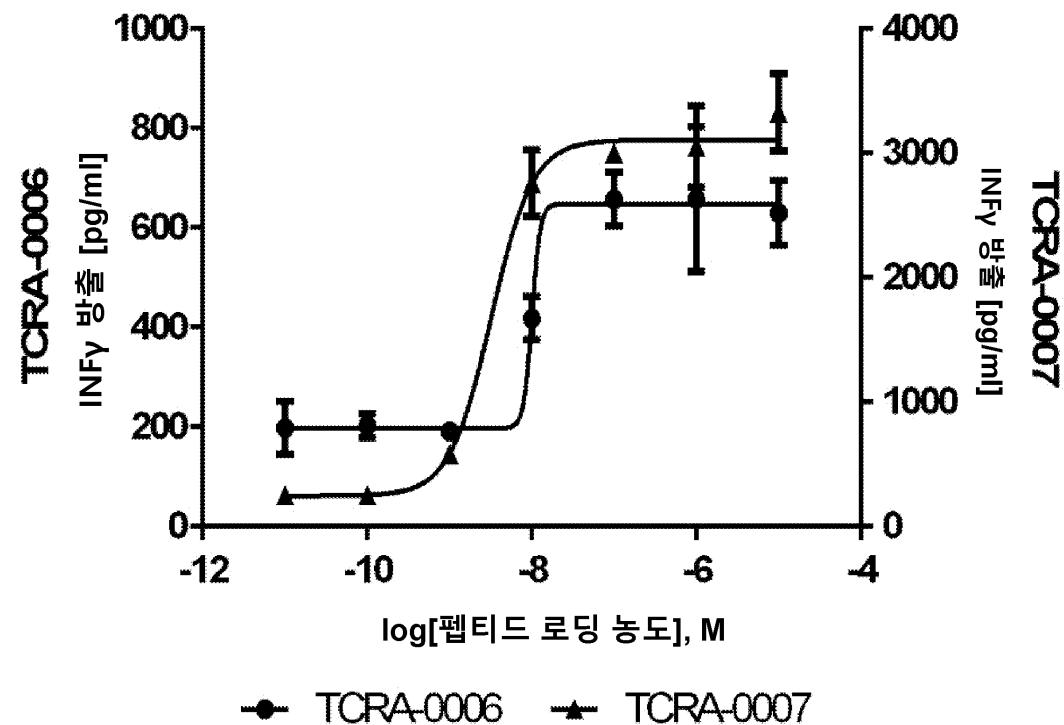
도면41



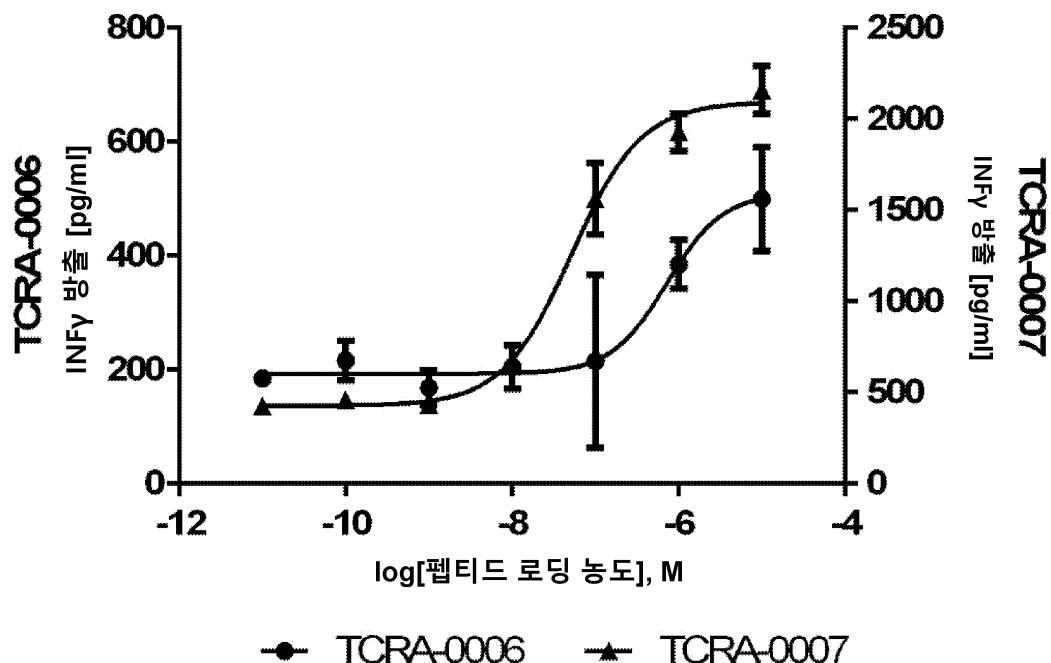
도면42



도면43



## 도면44



## 서 열 목 록

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; Immatics Biotechnologies GmbH

&lt;120&gt; NOVEL T CELL RECEPTORS AND IMMUNE THERAPY USING THE SAME

&lt;130&gt; I33001W0

&lt;140&gt; PCT/EP2017/081800

&lt;141&gt; 2017-12-07

&lt;150&gt; DE 10 2016 123 847.3

&lt;151&gt; 2016-12-08

&lt;150&gt; US 62/431,588

&lt;151&gt; 2016-12-08

&lt;160&gt; 162

&lt;170&gt; PatentIn version 3.5

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 1

Thr Ser Ile Asn Asn

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 3

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 2

Ile Arg Ser

1

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 3

Cys Leu Ile Gly Ala Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe

1 5 10

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 130

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 4

Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser

20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser

35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val

50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg

65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile

85 90 95

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

100	105	110
Ala Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val		
115	120	125
Asn Pro		
130		
<210> 5		
<211> 141		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 5		
Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys		
1	5	10
Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr		
20 25 30		
Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr		
35	40	45
Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala		
50	55	60
Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser		
65	70	75
Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp		
85 90 95		
Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe		
100	105	110
Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala		
115	120	125
Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser		
130	135	140
<210> 6		
<211> 271		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 6		

Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser

20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser

35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val

50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg

65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile

85 90 95

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

100 105 110

Ala Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val

115 120 125

Asn Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp

130 135 140

Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser

145 150 155 160

Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp

165 170 175

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

180 185 190

Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn

195 200 205

Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser

210 215 220

Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu

225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Lys

245                    250                    255  
 Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260                    265                    270  
 <210> 7  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 7  
 Ser Gly His Asp Tyr

1                    5

<210> 8  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 8

Phe Asn Asn Asn Val Pro

1                    5

<210> 9  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 9

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

1                    5                    10

<210> 10  
 <211> 133  
 <212>  
 PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 10

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

1                    5                    10                    15

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr

20                    25                    30

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His  
 35 40 45  
 Asp Tyr Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu  
 50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu  
 85 90 95  
 Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala  
 100 105 110  
 Ser Ser Tyr Phe Gly Trp Asn Glu Lys Leu Phe Phe Gly Ser Gly Thr  
 115 120 125

Gln Leu Ser Val Leu

130  
 <210> 11  
 <211> 177  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 11

Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro  
 1 5 10 15  
 Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu  
 20 25 30  
 Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn  
 35 40 45

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

100 105 110

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

115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp

165 170 175

Phe

<210> 12

<211> 310

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

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

1 5 10 15

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr

20 25 30

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His

35 40 45

Asp Tyr Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu

50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro

65 70 75 80

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu

85 90 95

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

100 105 110

Ser Ser Tyr Phe Gly Trp Asn Glu Lys Leu Phe Phe Gly Ser Gly Thr

115	120	125
Gln Leu Ser Val Leu Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val		
130	135	140
Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala		
145	150	155
Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu		
165	170	175
Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp		
180	185	190
Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys		
195	200	205
Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg		
210	215	220
Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp		
225	230	235
240		
Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala		
245	250	255
Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln		
260	265	270
Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys		
275	280	285
Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met		
290	295	300
Val Lys Arg Lys Asp Phe		
305	310	

<210> 13  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 13  
Asn Ser Ala Phe Gln Tyr

1                   5

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 2

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 14

Thr Tyr

1

&lt;210&gt; 15

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 15

Cys Ala Met Ser Asp Val Ser Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe

1 5 10 15

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 135

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 16

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro

20 25 30

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

35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys

50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp

65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu

85 90 95

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

100 105 110

Met Ser Asp Val Ser Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe Gly Ala Gly  
 115 120 125  
 Thr Arg Leu Ala Val His Pro  
 130 135

<210> 17  
 <211> 141  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 17

Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys  
 1 5 10 15  
 Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr  
 20 25 30  
 Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr  
 35 40 45  
 Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala

50 55 60  
 Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser  
 65 70 75 80  
 Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp  
 85 90 95  
 Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe  
 100 105 110  
 Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Lys Val Ala

115 120 125  
 Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser  
 130 135 140  
 <210> 18  
 <211> 276  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 18

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro

20 25 30

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

35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys

50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp

65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu

85 90 95

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

100 105 110

Met Ser Asp Val Ser Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe Gly Ala Gly

115 120 125

Thr Arg Leu Ala Val His Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val

130 135 140

Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe

145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp

165 170 175

Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe

180 185 190

Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys

195 200 205

Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro

210 215 220

Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu

225 230 235 240

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

245	250	255
Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg		
260	265	270
Leu Trp Ser Ser		
275		
<210> 19		
<211> 5		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 19		
Met Asn His Glu Tyr		

1	5	
<210> 20		
<211> 6		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 20		
Ser Met Asn Val Glu Val		

1	5	
<210> 21		
<211> 14		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 21		

Cys Ala Ser Thr Thr Pro Asp Gly Thr Asp Glu Gln Phe Phe

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

<210> 22		
<211> 132		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 22		

Met Gly Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala

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

Gly Pro Leu Glu Ala Gln Val Thr Gln Asn Pro Arg Tyr Leu Ile Thr

20 25 30

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His

35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln

50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser

100 105 110

Thr Thr Pro Asp Gly Thr Asp Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg

115 120 125

Leu Thr Val Leu

130

<210> 23

<211> 179

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro

1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn

35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys

50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu

65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys

85                    90                    95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp

100                    105                    110

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

115                    120                    125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp

165                    170                    175

Ser Arg Gly

<210> 24

<211> 311

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Met Gly Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala

1                    5                    10                    15

Gly Pro Leu Glu Ala Gln Val Thr Gln Asn Pro Arg Tyr Leu Ile Thr

20                    25                    30

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His

35                    40                    45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln

50                    55                    60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro

65                    70                    75                    80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile

85                    90                    95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser

100                    105                    110

Thr Thr Pro Asp Gly Thr Asp Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg

115 120 125

Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala

130 135 140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr

145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser

165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro

180 185 190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu

195 200 205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn

210 215 220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln

260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala

275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val

290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly

305 310

<210> 25

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Val Ser Gly Asn Pro Tyr

1 5

<210> 26

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

26

Tyr Ile Thr Gly

1

<210> 27

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Cys Ala Val Arg Asp Met Asn Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe

1 5 10

<210> 28

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

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

1 5 10 15

Gly Leu Arg Ala Gln Ser Val Ala Gln Pro Glu Asp Gln Val Asn Val

20 25 30

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

35 40 45

Asn Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Arg Gly Leu Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Lys

85 90 95

Lys Pro Ser Ala Leu Val Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Val  
 100 105 110

Arg Asp Met Asn Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe Gly Lys Gly Thr Arg  
 115 120 125

Leu His Ile Leu Pro

130

<210> 29

<211> 141

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys  
 1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr  
 20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr  
 35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala  
 50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser  
 65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp  
 85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe  
 100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Lys Val Ala  
 115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser  
 130 135 140

<210>

30

<211> 274

<212> PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 30

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

1 5 10 15

Gly Leu Arg Ala Gln Ser Val Ala Gln Pro Glu Asp Gln Val Asn Val

20 25 30

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

35 40 45

Asn Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Arg Gly Leu Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Lys

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asp Met Asn Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe Gly Lys Thr Arg

115 120 125

Leu His Ile Leu Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln

130 135 140

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp

145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr

165 170 175

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser

180 185 190

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn

195 200 205

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro

210 215 220

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp

225 230 235 240

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu

245 250 255

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

260 265 270

Ser Ser

<210> 31

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Leu Asn His Asp Ala

1 5

<210> 32

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Ser Gln Ile Val Asn Asp

1 5

<210> 33

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Cys Ala Ser Ser Arg Ala Glu Gly Gly Glu Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 34

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala

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

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

100 105 110  
 Ser Arg Ala Glu Gly Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu  
 115 120 125  
 Thr Val Thr  
 130

<210> 35  
<211> 179  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 35

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

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

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys

85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp

100 105 110

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

115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp

165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 36

<211> 310

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu

50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr

85 90 95

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

100 105 110

Ser Arg Ala Glu Gly Gly Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu

115 120 125

Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp

165 170 175

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln

180 185 190

Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser

195 200 205

Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His

210 215 220

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp

225 230 235 240

Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala

245 250 255

Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly

260 265 270

Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr

275 280 285

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

290 295 300

Arg Lys Asp Ser Arg Gly

305 310

<210> 37

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Asp Ser Ala Ser Asn Tyr

1 5

<210> 38

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Ile Arg Ser

1

<210> 39

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

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

1 5 10

<210> 40

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Met Thr Ser Ile Arg Ala Val Phe Ile Phe Leu Trp Leu Gln Leu Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asn Tyr Phe Pro Trp Tyr Lys Gln Glu Leu Gly Lys Arg Pro Gln

50 55 60

Leu Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Val Gly Glu Lys Lys Asp Gln Arg

65 70 75 80

Ile Ala Val Thr Leu Asn Lys Thr Ala Lys His Phe Ser Leu His Ile

85 90 95

Thr Glu Thr Gln Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ala Ser

100 105 110

Pro Thr Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu

115 120 125

Ala Val His Pro

130

<210> 41

<211> 141

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys

1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr

20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr

35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala

50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser

65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp

85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe

100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala

115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

130 135 140

<210> 42

&lt;211&gt; 273

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 42

Met Thr Ser Ile Arg Ala Val Phe Ile Phe Leu Trp Leu Gln Leu Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asn Tyr Phe Pro Trp Tyr Lys Gln Glu Leu Gly Lys Arg Pro Gln

50 55 60

Leu Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Val Gly Glu Lys Lys Asp Gln Arg

65 70 75 80

Ile Ala Val Thr Leu Asn Lys Thr Ala Lys His Phe Ser Leu His Ile

85 90 95

Thr Glu Thr Gln Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ala Ser

100 105 110

Pro Thr Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu

115 120 125

Ala Val His Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu

130 135 140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe

145 150 155 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile

165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn

180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala

195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu

210	215	220
Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr		
225	230	235
Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu		
245	250	255
Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser		
260	265	270

Ser

<210> 43

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Met Asn His Glu Tyr

1	5
---	---

<210> 44

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Ser Val Gly Ala Gly Ile

1	5
---	---

<210> 45

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

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

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

<210> 46

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 46

Met Ser Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Leu Ser Leu Leu Trp Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His

35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu

50 55 60

Ile His Tyr Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro

65 70 75 80

Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg

85 90 95

Leu Leu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Leu Gly Gly Ala Ser Gln Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg

115 120 125

Leu Thr Val Thr

130

&lt;210&gt; 47

&lt;211&gt; 179

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 47

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro

1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn

35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys

50	55	60
Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu		
65	70	75
Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys		
85	90	95
Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp		
100	105	110
Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg		

115	120	125
Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser		
130	135	140
Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala		
145	150	155
Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp		160
165	170	175
Ser Arg Gly		

&lt;210&gt; 48

&lt;211&gt; 311

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 48

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

Ile His Tyr Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro		
65	70	75
80		

Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg

85 90 95

Leu Leu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Leu Gly Gly Ala Ser Gln Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg

115 120 125

Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala

130 135 140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr

145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser

165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro

180 185 190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu

195 200 205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn

210 215 220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln

260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala

275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val

290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly

305 310

<210> 49

<211> 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 49

Thr Ile Ser Gly Thr Asp Tyr

1 5

&lt;210&gt; 50

&lt;211&gt; 1

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 50

Gly

1

&lt;210&gt; 51

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 51

Cys Ile Leu Phe Asn Phe Asn Lys Phe Tyr Phe

1 5 10

&lt;210&gt; 52

&lt;211&gt; 125

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 52

Met Lys Leu Val Thr Ser Ile Thr Val Leu Leu Ser Leu Gly Ile Met

1 5 10 15

Gly Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Asn Ser Met Glu Ser Asn Glu Glu

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ile His Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val

50 55 60

Ile His Gly Leu Thr Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala

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

Ile Ala Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu His Arg Ala Thr

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

Leu Arg Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Leu Phe Asn Phe Asn Lys

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

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

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

<210> 53

<211> 141

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys

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

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr

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

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr

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

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala

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

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser

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

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp

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

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe

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

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Lys Val Ala

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

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

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

<210>

&lt;211&gt; 266

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 54

Met Lys Leu Val Thr Ser Ile Thr Val Leu Leu Ser Leu Gly Ile Met

1 5 10 15

Gly Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Asn Ser Met Glu Ser Asn Glu Glu

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ile His Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val

50 55 60

Ile His Gly Leu Thr Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala

65 70 75 80

Ile Ala Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu His Arg Ala Thr

85 90 95

Leu Arg Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Leu Phe Asn Phe Asn Lys

100 105 110

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

115 120 125

Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp

130 135 140

Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser

145 150 155 160

Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp

165 170 175

Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn

180 185 190

Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro

195 200 205

Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu

210 215 220

Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu  
 225                    230                    235                    240  
 Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn

                        245                    250                    255  
 Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser  
 260                    265

<210> 55  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 55

Leu Asn His Asn Val

1                    5  
<210> 56  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 56

Tyr Tyr Asp Lys Asp Phe

1                    5  
<210> 57  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 57

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

1                    5                    10  
<210> 58  
<211> 132  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 58

Met Gly Pro Gly Leu Leu His Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Thr

1	5	10	15
Gly His Gly Asp Ala Met Val Ile Gln Asn Pro Arg Tyr Gln Val Thr			
20	25	30	
Gln Phe Gly Lys Pro Val Thr Leu Ser Cys Ser Gln Thr Leu Asn His			
35	40	45	

Asn Val Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ser Gln Ala Pro Lys Leu			
50	55	60	
Leu Phe His Tyr Tyr Asp Lys Asp Phe Asn Asn Glu Ala Asp Thr Pro			
65	70	75	80
Asp Asn Phe Gln Ser Arg Arg Pro Asn Thr Ser Phe Cys Phe Leu Asp			
85	90	95	
Ile Arg Ser Pro Gly Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Leu Cys Ala Thr			
100	105	110	

Ser Ser Gly Glu Thr Asn Glu Lys Leu Phe Phe Gly Ser Gly Thr Gln			
115	120	125	
Leu Ser Val Leu			
130			

<210> 59  
<211> 177  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 59

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

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

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys

85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp

100 105 110

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

115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp

165 170 175

Phe

<210> 60

<211> 309

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Met Gly Pro Gly Leu Leu His Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Thr

1 5 10 15

Gly His Gly Asp Ala Met Val Ile Gln Asn Pro Arg Tyr Gln Val Thr

20 25 30

Gln Phe Gly Lys Pro Val Thr Leu Ser Cys Ser Gln Thr Leu Asn His

35 40 45

Asn Val Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ser Gln Ala Pro Lys Leu

50 55 60

Leu Phe His Tyr Tyr Asp Lys Asp Phe Asn Asn Glu Ala Asp Thr Pro

65 70 75 80

Asp Asn Phe Gln Ser Arg Arg Pro Asn Thr Ser Phe Cys Phe Leu Asp

85 90 95

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

100	105	110
Ser Ser Gly Glu Thr Asn Glu Lys Leu Phe Phe Gly Ser Gly Thr Gln		
115	120	125
Leu Ser Val Leu Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala		
130	135	140
Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr		
145	150	155
Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser		
165	170	175
Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro		
180	185	190
Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu		
195	200	205
Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn		
210	215	220
His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu		
225	230	235
Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu		
245	250	255
Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln		
260	265	270
Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala		
275	280	285
Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val		
290	295	300
Lys Arg Lys Asp Phe		
305		
<210> 61		
<211> 7		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		

<400> 61

Thr Ser Glu Ser Asn Tyr Tyr

1 5

<210> 62

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Gln Glu Ala Tyr

1

<210> 63

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

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

1 5 10 15

<210> 64

<211> 136

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Met Thr Arg Val Ser Leu Leu Trp Ala Val Val Val Ser Thr Cys Leu

1 5 10 15

Glu Ser Gly Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser

20 25 30

Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser

35 40 45

Glu Ser Asn Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln

50 55 60

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr

65 70 75 80

Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser

85                    90                    95

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

100                    105                    110

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

115                    120                    125

Gly Thr His Leu Ile Ile Gln Pro

130                    135

<210> 65

<211> 141

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys

1                    5                    10                    15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr

20                    25                    30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr

35                    40                    45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala

50                    55                    60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser

65                    70                    75                    80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp

85                    90                    95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe

100                    105                    110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Lys Val Ala

115                    120                    125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

130                    135                    140

<210> 66

<211> 277

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 66

Met Thr Arg Val Ser Leu Leu Trp Ala Val Val Val Ser Thr Cys Leu

1 5 10 15

Glu Ser Gly Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser

20 25 30

Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser

35 40 45

Glu Ser Asn Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln

50 55 60

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr

65 70 75 80

Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Thr His Leu Ile Ile Gln Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala

130 135 140

Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu

145 150 155 160

Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp

180 185 190

Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala

195 200 205

Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe

210 215 220

Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe  
 225                    230                    235                    240  
 Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe  
 245                    250                    255  
 Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu  
 260                    265                    270  
 Arg Leu Trp Ser Ser  
 275

&lt;210&gt;

&gt; 67

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 67

Ser Gly His Asp Thr

1                    5

&lt;210&gt; 68

&lt;211&gt; 6

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 68

Tyr Tyr Glu Glu Glu Glu

1                    5

&lt;210&gt; 69

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 69

Cys Ala Ser Ser Asn Glu Gly Gln Gly Trp Glu Ala Glu Ala Phe Phe

1                    5                    10                    15

&lt;210&gt; 70

&lt;211&gt; 134

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 70

Met Gly Pro Gly Leu Leu Cys Trp Ala Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala

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

<210> 71

<211> 177

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro

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

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

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

Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn

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

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys

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

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu  
 65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys  
 85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp  
 100 105 110

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

115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser  
 130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala  
 145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp  
 165 170 175

Phe

<210> 72

<211> 311

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

Met Gly Pro Gly Leu Leu Cys Trp Ala Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys  
 20 25 30

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His

35 40 45

Asp Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe  
 50 55 60

Ile Phe Gln Tyr Tyr Glu Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro  
 65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly His Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn

85	90	95
Val Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser		
100	105	110
Ser Asn Glu Gly Gln Gly Trp Glu Ala Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly		
115	120	125
Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu		
130	135	140
Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys		
145	150	155
Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu		
165	170	175
Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr		
180	185	190
Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr		
195	200	205
Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro		
210	215	220
Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn		
225	230	235
Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser		
245	250	255
Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr		
260	265	270
Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly		
275	280	285
Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala		
290	295	300
Met Val Lys Arg Lys Asp Phe		
305	310	
<210> 73		
<211> 5		
<212> PRT		

<213> Homo sapiens

<400> 73

Asp Ser Val Asn Asn

1 5

<210> 74

<211> 1

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

Ile

1

<210> 75

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

Cys Ala Val His Asn Phe Asn Lys Phe Tyr Phe

1 5 10

<210> 76

<211> 127

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Met Lys Arg Ile Leu Gly Ala Leu Leu Gly Leu Leu Ser Ala Gln Val

1 5 10 15

Cys Cys Val Arg Gly Ile Gln Val Glu Gln Ser Pro Pro Asp Leu Ile

20 25 30

Leu Gln Glu Gly Ala Asn Ser Thr Leu Arg Cys Asn Phe Ser Asp Ser

35 40 45

Val Asn Asn Leu Gln Trp Phe His Gln Asn Pro Trp Gly Gln Leu Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Thr Thr Val Ala Thr Glu Arg Tyr Ser Leu Leu Tyr Ile Ser Ser

85 90 95

Ser Gln Thr Thr Asp Ser Gly Val Tyr Phe Cys Ala Val His Asn Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 77

<211> 141

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys

1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr

20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr

35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala

50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser

65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp

85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe

100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Lys Val Ala

115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

130 135 140

<210>

78

<211> 268

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 78

Met Lys Arg Ile Leu Gly Ala Leu Leu Gly Leu Leu Ser Ala Gln Val

1 5 10 15

Cys Cys Val Arg Gly Ile Gln Val Glu Gln Ser Pro Pro Asp Leu Ile

20 25 30

Leu Gln Glu Gly Ala Asn Ser Thr Leu Arg Cys Asn Phe Ser Asp Ser

35 40 45

Val Asn Asn Leu Gln Trp Phe His Gln Asn Pro Trp Gly Gln Leu Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Thr Thr Val Ala Thr Glu Arg Tyr Ser Leu Leu Tyr Ile Ser Ser

85 90 95

Ser Gln Thr Thr Asp Ser Gly Val Tyr Phe Cys Ala Val His Asn Phe

100 105 110

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

115 120 125

Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser

130 135 140

Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn

145 150 155 160

Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val

165 170 175

Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp

180 185 190

Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile

195 200 205

Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val

210 215 220

Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln

225 230 235 240

Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Lys Val Ala Gly

245 250 255

Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265

<210> 79

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Pro Arg His Asp Thr

1 5

<210> 80

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Phe Tyr Glu Lys Met Gln

1 5

<210> 81

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Cys Ala Ser Ser Leu Leu Gly Gln Gly Tyr Asn Glu Gln Phe Phe

1 5 10 15

<210> 82

<211> 143

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu

1 5 10 15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly

20 25 30

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

35 40 45

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr

50 55 60

Gln Gln Gly Pro Gly Gln Asp Pro Gln Phe Leu Ile Ser Phe Tyr Glu

65 70 75 80

Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln

85 90 95

Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu

100 105 110

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

115 120 125

Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu

130 135 140

<210> 83

<211> 179

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro

1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn

35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys

50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu

65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys

85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp

100 105 110

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

115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp

165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 84

<211> 322

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu

1 5 10 15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly

20 25 30

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

35 40 45

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr

50 55 60

Gln Gln Gly Pro Gly Gln Asp Pro Gln Phe Leu Ile Ser Phe Tyr Glu

65 70 75 80

Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln

85 90 95

Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu  
 100 105 110  
 Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Leu Leu Gly Gln Gly  
 115 120 125  
 Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu  
 130 135 140  
 Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser  
 145 150 155 160  
  
 Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala  
 165 170 175  
 Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly  
 180 185 190  
 Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu  
 195 200 205  
 Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg  
 210 215 220  
  
 Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln  
 225 230 235 240  
 Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg  
 245 250 255  
 Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala  
 260 265 270  
 Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala  
 275 280 285  
  
 Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val  
 290 295 300  
 Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser  
 305 310 315 320  
 Arg Gly

&lt;210&gt; 85

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 85

Thr Arg Asp Thr Thr Tyr Tyr

1 5

&lt;210&gt; 86

&lt;211&gt; 4

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 86

Arg Asn Ser Phe

1

&lt;210&gt; 87

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 87

Cys Ala Leu Ser Asn Asn Asn Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe

1 5 10

&lt;210&gt; 88

&lt;211&gt; 135

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 88

Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val

1 5 10 15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser

20 25 30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg

35 40 45

Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu

50 55 60

Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile

65                    70                    75                    80

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn

85                    90                    95

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

100                    105                    110

Ala Leu Ser Asn Asn Asn Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe Gly Gly

115                    120                    125

Thr Arg Leu Met Val Lys Pro

130                    135

<210> 89

<211> 141

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

His Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys

1                    5                    10                    15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr

20                    25                    30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr

35                    40                    45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala

50                    55                    60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser

65                    70                    75                    80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp

85                    90                    95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe

100                    105                    110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Lys Val Ala

115                    120                    125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

130                    135                    140

&lt;210&gt;

90

&lt;211&gt; 276

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 90

Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val

1 5 10 15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser

20 25 30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg

35 40 45

Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu

50 55 60

Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile

65 70 75 80

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn

85 90 95

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

100 105 110

Ala Leu Ser Asn Asn Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe Gly Gly

115 120 125

Thr Arg Leu Met Val Lys Pro His Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val

130 135 140

Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe

145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp

165 170 175

Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe

180 185 190

Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys

195 200 205

Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro

210 215 220

Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Leu Trp Ser Ser

275

<210> 91

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

Pro Arg His Asp Thr

1 5

<210> 92

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 92

Phe Tyr Glu Lys Met Gln

1 5

<210> 93

<211> 16

<212> PRT

<

213> Homo sapiens

<400> 93

Cys Ala Ser Ser Pro Thr Gly Thr Ser Gly Tyr Asn Glu Gln Phe Phe

1 5 10 15

<210> 94

<211> 144

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 94

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu

1 5 10 15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly

20 25 30

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

35 40 45

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr

50 55 60

Gln Gln Gly Pro Gly Gln Asp Pro Gln Phe Leu Ile Ser Phe Tyr Glu

65 70 75 80

Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln

85 90 95

Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu

100 105 110

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

115 120 125

Gly Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu

130 135 140

&lt;210&gt; 95

&lt;211&gt; 179

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 95

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro

1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn

35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys  
 50 55 60  
 Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu  
 65 70 75 80

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

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala  
 145 150 155 160  
 Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp  
 165 170 175  
 Ser Arg Gly

<210> 96  
<211> 323  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 96  
Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu  
1 5 10 15  
Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly

20 25 30  
Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys Glu Lys Arg Glu Thr Ala  
35 40 45  
Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr  
50 55 60  
Gln Gln Gly Pro Gly Gln Asp Pro Gln Phe Leu Ile Ser Phe Tyr Glu

65	70	75	80
Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln			
85	90	95	
Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu			
100	105	110	
Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro Thr Gly Thr Ser			
115	120	125	
Gly Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu			
130	135	140	
Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro			
145	150	155	160
Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu			
165	170	175	
Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn			
180	185	190	
Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys			
195	200	205	
Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu			
210	215	220	
Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys			
225	230	235	240
Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp			
245	250	255	
Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg			
260	265	270	
Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser			
275	280	285	
Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala			
290	295	300	
Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp			
305	310	315	320

Ser Arg Gly

<210> 97

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala

1 5

<210> 98

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

Met Thr Leu

1

<210> 99

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

Cys Ala Leu Asn Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe

1 5 10

<210> 100

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 100

Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His

1 5 10 15

Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser

20 25 30

Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro

35                    40                    45

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Trp Glu Thr Ala Lys

50                    55                    60

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys

65                    70                    75                    80

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr

85                    90                    95

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

100                  105                  110

Ala Leu Asn Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu

115                  120                  125

His Ile Leu Pro

130

<210> 101

<211> 141

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 101

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys

1                    5                    10                    15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr

20                    25                    30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr

35                    40                    45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala

50                    55                    60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser

65                    70                    75                    80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp

85                    90                    95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe

100                  105                  110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Lys Val Ala  
 115                        120                        125  
 Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser  
 130                        135                        140  
 <210> 102  
 <211> 273  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 102

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

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys  
 65                        70                            75                        80  
 Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr  
 85                        90                            95  
 Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys  
 100                        105                            110  
 Ala Leu Asn Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu  
 115                        120                            125

His Ile Leu Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu  
 130                        135                            140  
 Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe  
 145                        150                            155                        160  
 Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile  
 165                        170                            175  
 Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn

180	185	190
Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala		
195	200	205
Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu		
210	215	220
Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr		
225	230	235
Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu		240
245	250	255
Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser		
260	265	270
Ser		

<210> 103  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 103

Met Asp His Glu Asn

1	5
---	---

<210> 104

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

Ser Tyr Asp Val Lys Met

1	5
---	---

<210> 105

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

Cys Ala Ser Arg Leu Pro Ser Arg Thr Tyr Glu Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 106

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 106

Met Gly Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys

20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

Arg Leu Pro Ser Arg Thr Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg

115 120 125

Leu Thr Val Thr

130

<210> 107

<211> 179

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro

1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu  
 20 25 30  
 Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn  
 35 40 45  
 Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys  
 50 55 60  
 Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu  
 65 70 75 80  
 Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys  
 85 90 95  
 Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp  
 100 105 110  
 Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg  
 115 120 125  
 Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser  
 130 135 140  
 Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala  
 145 150 155 160  
 Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp  
 165 170 175  
 Ser Arg Gly

<210> 108  
 <211> 311  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 108  
 Met Gly Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val  
 1 5 10 15  
 Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys  
 20 25 30  
 Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

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

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu  
 50 55 60  
 Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile  
 85 90 95  
 Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser  
 100 105 110

Arg Leu Pro Ser Arg Thr Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg  
 115 120 125  
 Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala  
 130 135 140  
 Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr  
 145 150 155 160  
 Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser  
 165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro  
 180 185 190  
 Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu  
 195 200 205  
 Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn  
 210 215 220  
 His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu  
 225 230 235 240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu  
 245 250 255  
 Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln  
 260 265 270  
 Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala  
 275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val  
 290                    295                    300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly

305                    310

<210> 109

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

Asp Ser Ala Ile Tyr Asn

1                    5

<210> 110

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110

Ile Gln Ser

1

<210> 111

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

Cys Ala Val Asn Ser Asp Tyr Lys Leu Ser Phe

1                    5                    10

<210> 112

<211> 129

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

Met Glu Thr Leu Leu Gly Leu Leu Ile Leu Trp Leu Gln Leu Gln Trp

1                    5                    10                    15

Val Ser Ser Lys Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val

20	25	30
Pro Glu Gly Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala		
35	40	45
Ile Tyr Asn Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr		
50	55	60
Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg		
65	70	75
Leu Asn Ala Ser Leu Asp Lys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Leu Tyr Ile		
85	90	95
Ala Ala Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Asn		
100	105	110
Ser Asp Tyr Lys Leu Ser Phe Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Arg		
115	120	125
Ala		
<210> 113		
<211> 141		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 113		
Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys		
1	5	10
Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr		
20	25	30
Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr		
35	40	45
Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala		
50	55	60
Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser		
65	70	75
Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp		
85	90	95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe

100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Lys Val Ala

115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

130 135 140

<210> 114

<211> 270

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 114

Met Glu Thr Leu Leu Gly Leu Leu Ile Leu Trp Leu Gln Leu Gln Trp

1 5 10 15

Val Ser Ser Lys Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val

20 25 30

Pro Glu Gly Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala

35 40 45

Ile Tyr Asn Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr

50 55 60

Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg

65 70 75 80

Leu Asn Ala Ser Leu Asp Lys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Leu Tyr Ile

85 90 95

Ala Ala Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Asn

100 105 110

Ser Asp Tyr Lys Leu Ser Phe Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Arg

115 120 125

Ala Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser

130 135 140

Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln

145 150 155 160

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

Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn  
 225 230 235 240  
 Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val  
 245 250 255  
 Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser  
 260 265 270

&lt;210&gt; 115

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 115

Pro Arg His Asp Thr

1 5

&lt;210&gt; 116

&lt;211

&gt; 6

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 116

Phe Tyr Glu Lys Met Gln

1 5

&lt;210&gt; 117

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 117

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

1 5 10 15

<210> 118

<211> 144

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 118

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu

1 5 10 15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly

20 25 30

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

35 40 45

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr

50 55 60

Gln Gln Gly Pro Gly Gln Asp Pro Gln Phe Leu Ile Ser Phe Tyr Glu

65 70 75 80

Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln

85 90 95

Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu

100 105 110

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

115 120 125

Gly Asp Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Thr Val Val

130 135 140

<210> 119

<211> 177

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro

1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

20 25 30

Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn

35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys

50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu

65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys

85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp

100 105 110

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

115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp

165 170 175

Phe

<210> 120

<211> 321

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu

1 5 10 15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly

20 25 30

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

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

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr

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

Gln Gln Gly Pro Gly Gln Asp Pro Gln Phe Leu Ile Ser Phe Tyr Glu

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

Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln

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

Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu

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

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

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

Gly Asp Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Thr Val Val

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

Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro

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

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

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

Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn

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

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys

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

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu

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

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys

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

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp

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

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

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

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

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

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala  
 290 295 300  
 Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp  
 305 310 315 320

Phe

<210> 121  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 121

Asp Ser Ala Ile Tyr Asn

1 5

<210> 122  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 122

Ile Gln Ser

1

<210> 123  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 123

Cys Ala Val Arg Pro Thr Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe

1 5 10 15

<210> 124  
 <211> 133  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 124

Met Glu Thr Leu Leu Gly Leu Leu Ile Leu Trp Leu Gln Leu Gln Trp

1	5	10	15
Val Ser Ser Lys Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val			
20	25	30	
Pro Glu Gly Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala			
35	40	45	
Ile Tyr Asn Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr			
50	55	60	
Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg			

65	70	75	80
Leu Asn Ala Ser Leu Asp Lys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Leu Tyr Ile			
85	90	95	
Ala Ala Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg			
100	105	110	
Pro Thr Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe Gly Arg Gly Thr Ser			
115	120	125	
Leu Ile Val His Pro			
130			

<210  
> 125  
<211> 141  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 125

Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys			
1	5	10	15
Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr			
20	25	30	
Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr			
35	40	45	
Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala			

50	55	60	
Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser			
65	70	75	80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp

85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe

100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Lys Val Ala

115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

130 135 140

<210> 126

<211> 274

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

Met Glu Thr Leu Leu Gly Leu Leu Ile Leu Trp Leu Gln Leu Gln Trp

1 5 10 15

Val Ser Ser Lys Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val

20 25 30

Pro Glu Gly Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala

35 40 45

Ile Tyr Asn Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr

50 55 60

Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg

65 70 75 80

Leu Asn Ala Ser Leu Asp Lys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Leu Tyr Ile

85 90 95

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

100 105 110

Pro Thr Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe Gly Arg Gly Thr Ser

115 120 125

Leu Ile Val His Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln

130 135 140

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp

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

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr

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

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser

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

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn

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

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro

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

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp

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

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu

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

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

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

Ser Ser

<210> 127

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

Met Asn His Glu Tyr

1	5	
---	---	--

<210> 128

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

Ser Val Gly Ala Gly Ile

1	5	
---	---	--

<210> 129

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 129

Cys Ala Ser Ser Tyr Val Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10

&lt;210&gt; 130

&lt;211&gt; 132

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 130

Met Ser Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Leu Ser Leu Leu Trp Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His

35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu

50 55 60

Ile His Tyr Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro

65 70 75 80

Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg

85 90 95

Leu Leu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser

100 105 110

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

115 120 125

Leu Thr Val Leu

130

&lt;210&gt; 131

&lt;211&gt; 179

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 131

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro

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

&lt;210&gt; 132

&lt;211&gt; 311

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 132

Met Ser Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Leu Ser Leu Leu Trp Ala

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

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln

260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala

275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val

290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly

305 310

<210> 133

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 133

Lys Val Leu Glu Tyr Val Ile Lys Val

1 5

<210> 134

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

Ala Val Leu Glu Tyr Val Ile Lys Val

1 5

<210> 135

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

Lys Ala Leu Glu Tyr Val Ile Lys Val

1 5

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

Lys Val Ala Glu Tyr Val Ile Lys Val

1 5

<210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

Lys Val Leu Ala Tyr Val Ile Lys Val

1 5

<210> 138

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

Lys Val Leu Glu Ala Val Ile Lys Val

1 5

<210> 139

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

Lys Val Leu Glu Tyr Ala Ile Lys Val

1 5

<210> 140

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

Lys Val Leu Glu Tyr Val Ala Lys Val

1 5

<210> 141

<211> 9

<212>

&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 141

Lys Val Leu Glu Tyr Val Ile Ala Val

1 5

&lt;210&gt; 142

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 142

Lys Val Leu Glu Tyr Val Ile Lys Ala

1 5

&lt;210&gt; 143

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 143

Ile Leu Leu Pro Tyr Val Ser Lys Val

1 5

&lt;210&gt; 144

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 144

Lys Ala Leu Glu Gly Phe Ile Ala Val

1 5

&lt;210&gt; 145

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 145

Lys Leu Leu Glu Lys Val Arg Lys Val

1 5

&lt;210&gt; 146

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 146

Lys Leu Thr Glu Tyr Val Asp Lys Val

1 5

&lt;210&gt; 147

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 147

Lys Val Leu Glu Arg Val Asn Ala Val

1 5

&lt;210&gt; 148

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt;

&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 148

Lys Val Leu Asn Lys Val Ile Thr Val

1 5

&lt;210&gt; 149

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 149

Lys Val Gln Glu Gln Val His Lys Val

1 5

&lt;210&gt; 150

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 150

Leu Leu Leu Pro Asp Val Ile Lys Val

1 5

<210> 151

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 151

Asn Val Leu Glu Ile Val Gln Lys Val

1 5

<210> 152

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 152

Ser Val Leu Glu Pro Val Ile Ser Val

1 5

<210> 153

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 153

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Val

1 5

<210> 154

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 154

Thr Val Leu Glu Tyr Val Ile Lys Val

1 5

<210> 155

<211> 9

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

Lys Thr Leu Glu Tyr Val Ile Lys Val

1 5

<210> 156

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

Lys Val Thr Glu Tyr Val Ile Lys Val

1 5

<210> 157

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 157

Lys Val Leu Thr Tyr Val Ile Lys Val

1 5

<210> 158

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

Lys Val Leu Glu Thr Val Ile Lys Val

1 5

<210> 159

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 159

Lys Val Leu Glu Tyr Thr Ile Lys Val

1 5

<210> 160

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 160

Lys Val Leu Glu Tyr Val Thr Lys Val

1 5

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 161

Lys Val Leu Glu Tyr Val Ile Thr Val

1 5

<210> 162

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 162

Lys Val Leu Glu Tyr Val Ile Lys Thr

1 5