



등록특허 10-2694879



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월16일

(11) 등록번호 10-2694879

(24) 등록일자 2024년08월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07K 16/28* (2006.01) *A61K 35/17* (2015.01)  
*A61K 39/00* (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)  
*A61P 35/02* (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)  
*C07K 14/705* (2006.01) *C07K 14/725* (2006.01)  
*C12N 5/0783* (2010.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07K 16/2863* (2013.01)  
*A61K 35/17* (2023.05)
- (21) 출원번호 10-2022-7012842(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2017년03월31일  
심사청구일자 2022년05월17일  
(85) 번역문제출일자 2022년04월18일  
(65) 공개번호 10-2022-0054453  
(43) 공개일자 2022년05월02일  
(62) 원출원 특허 10-2018-7031715  
원출원일자(국제) 2017년03월31일  
심사청구일자 2020년03월31일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/025613  
(87) 국제공개번호 WO 2017/173410  
국제공개일자 2017년10월05일  
(30) 우선권주장  
62/317,219 2016년04월01일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
WO2015142675 A2\*  
WO2016016859 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
**암젠 인크**  
미국 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원  
암젠 센터 드라이브  
**카이트 파마 인코포레이티드**  
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드  
드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티  
드 씨/오
- (72) 발명자  
**베커 앨리스**  
미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,  
원 암젠 센터 드라이브, 암젠 인크  
**우 로렌**  
미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,  
원 암젠 센터 드라이브, 암젠 인크  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
**특허법인한얼**

전체 청구항 수 : 총 17 항

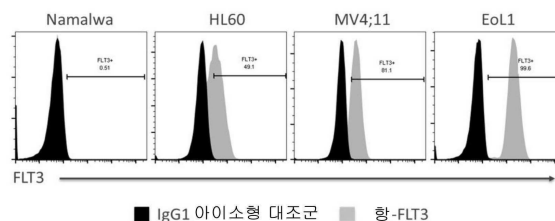
심사관 : 김중호

(54) 발명의 명칭 FLT3에 대한 키메라 수용체 및 이의 사용 방법

### (57) 요약

본 발명에 따른 FLT3에 대한 항원 결합 분자, 키메라 수용체, 및 유전자조작된 면역 세포들이 개시된다. 본 발명은 또한 FLT3 항원 결합 분자 및 유전자조작된 면역 세포들을 사용한 백신, 조성물, 및 치료 및/또는 탐지 방법에 관한 것이다.

### 대표도



(52) CPC특허분류

*A61K 39/0011* (2023.05)  
*A61P 29/00* (2023.02)  
*A61P 35/02* (2018.01)  
*A61P 37/00* (2018.01)  
*C07K 14/7051* (2013.01)  
*C07K 14/70517* (2013.01)  
*C07K 14/70521* (2013.01)  
*C12N 5/0636* (2023.05)  
*C07K 2319/00* (2013.01)

(72) 발명자

**알벳슨 타라**

미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,  
원 암젠 센터 드라이브, 암젠 인크

**윌트지우스 제드. 제이.**

미국, 캘리포니아 90404, 산타 모니카, 2225 콜로  
라도 애비뉴, 카이트 파마 인코포레이티드

---

**로드리게즈 루벤 알바레스**

미국, 캘리포니아 90404, 산타 모니카, 2225 콜로  
라도 애비뉴, 카이트 파마 인코포레이티드

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

다음을 포함하는 키메라 항원 수용체:

(1) FLT3에 특이적으로 결합하는 항원 결합 분자로서,

상기 항원 결합 분자가

서열 번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 CDR1, 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 CDR2, 서열 번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 CDR3, 서열 번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 CDR1, 서열 번호: 39의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 CDR2, 및 서열 번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 CDR3; 또는

서열 번호: 43의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 CDR1, 서열 번호: 44의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 CDR2, 서열 번호: 45의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 CDR3, 서열 번호: 48의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 CDR1, 서열 번호: 49의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 CDR2, 및 서열 번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 CDR3; 또는

서열 번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 CDR1, 서열 번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 CDR2, 서열 번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 CDR3, 서열 번호: 58의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 CDR1, 서열 번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 CDR2, 및 서열 번호: 60의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 CDR3

을 포함하는, 항원 결합 분자, 및

(2) 최소한 하나의 공동자극 도메인으로서, 상기 공동자극 도메인이 서열 번호: 14의 서열을 포함하는 CD8 공동자극 도메인인, 최소한 하나의 공동자극 도메인.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서, 최소한 하나의 활성화 도메인을 추가로 포함하는, 키메라 항원 수용체.

#### 청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 활성화 도메인이 CD3을 포함하는, 키메라 항원 수용체.

#### 청구항 4

청구항 3에 있어서, 상기 CD3가 CD3 제타를 포함하거나, 또는 상기 CD3가 서열 번호: 10의 서열과 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0개 이하의 아미노산 잔기가 상이한 서열을 포함하는 CD3 제타를 포함하는, 키메라 항원 수용체.

#### 청구항 5

청구항 2에 있어서, 공동자극 도메인은 서열 번호: 14의 서열을 포함하고 활성화 도메인은 서열 번호: 10의 서열과 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0개 이하의 아미노산 잔기가 상이한 서열을 포함하는, 키메라 항원 수용체.

#### 청구항 6

청구항 1에 있어서, 링커를 추가로 포함하고, 여기서 링커는 scFv G4S 링커 또는 scFv Whitlow 링커를 포함하는, 키메라 항원 수용체.

#### 청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항의 키메라 항원 수용체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드.

#### 청구항 8

청구항 7의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

#### 청구항 9

청구항 8에 있어서, 벡터는 레트로바이러스 벡터, DNA 벡터, 플라스미드, RNA 벡터, 아데노바이러스 벡터, 아데노바이러스 연관 벡터, 렌티바이러스 벡터, 또는 이의 조합인, 벡터.

#### 청구항 10

청구항 9에 있어서, 렌티바이러스 벡터가 서열 번호: 95를 갖는 pGAR 벡터인, 벡터.

#### 청구항 11

청구항 8의 벡터를 포함하는 단리된 면역 세포.

#### 청구항 12

청구항 11에 있어서, 면역 세포는 T 세포, 종양 침윤 림프구 (TIL), NK 세포, TCR-발현 세포, 수지상 세포, 또는 NK-T 세포인, 단리된 면역 세포.

#### 청구항 13

청구항 11에 있어서, 상기 세포가 자가 또는 동종이계 T 세포인, 단리된 면역 세포.

#### 청구항 14

청구항 11에 있어서, 환자의 신체로부터 단리된 세포에, 또는 환자의 신체에서 채취한 샘플로부터 성장된 공여자의 신체로부터 단리된 세포에 벡터가 도입된, 단리된 면역 세포.

#### 청구항 15

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항의 키메라 항원 수용체, 또는 상기 키메라 항원 수용체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 또는 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 포함하는 단리된 면역 세포를 포함하는, 질병 또는 장애 치료를 위한 의학의 제조를 위한 제약학적 조성물로서, 상기 질병 또는 장애는 암 또는 염증성 또는 자가면역 질병이고, 암은 백혈병, 림프종, 또는 골수종인, 제약학적 조성물.

#### 청구항 16

청구항 15에 있어서, 질병 또는 장애는 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수단핵구 백혈병 (CMML), 소아 골수단핵구 백혈병, 비정형 만성 골수성 백혈병, 급성 전골수세포 백혈병 (APL), 급성 단핵모구 백혈병, 급성 적혈구 백혈병, 급성 거대핵모구 백혈병, 골수형성이상 증후군 (MDS), 골수증식 질환, 골수성 신생물 및 골수성 육종 중 적어도 하나인, 제약학적 조성물.

#### 청구항 17

청구항 15에 있어서, 염증성 또는 자가면역 질병은 류마티스성 관절염, 건선, 알러지, 천식, 크론병, IBD, IBS, 섬유근통증후군, 비만세포증, 및 셀리악 병 중 적어도 하나인, 제약학적 조성물.

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001]

발명의 배경

[0002]

급성 골수성 백혈병 (AML)은 이종 혈액암으로 성인에서 진단되는 가장 통상적인 유형의 급성 백혈병이다. AML은 모든 백혈병 중 대략 1/3에 해당하며 2013년에 미국에서만 추정하여 14500건의 새로운 사례가 보고되었으며 총 생존율은 좋지 않다. 지난 30년간 AML 환자들에 대한 진료 기준은 거의 개선되지 않았다. 그러나 최근 분자 및 세포 생물학에 있어서의 진보는 정상 및 질병 상태 모두에서 인간 혈액생성에 관한 우리의 이해를 진화시켰다.

[0003]

질병 발병기전에 관여하는 몇 가지 주요 인자들 (players)이 확인되었으며 실행가능한 표적으로서 연구될 수 있다. AML의 대략 30%에서 가장 일반적으로 돌연변이되는 이러한 활성화 "추진요인" 유전자 중 하나는 FLT3이다.

## 배경 기술

[0004]

태아 간 키나아제 2 (FLK-2), 인간 줄기 세포 키나아제 1 (SCK-1) 또는 표면분화 항원 무리 (CD135)로도 공지되어 있는 Fms-유사 티로신 키나아제 3 (FLT3)는 1990년대에 2개의 독립 그룹에 의해 복제되었던 조혈 수용체 티로신 키나아제이다. 인간의 염색체 13q12에 위치하는 FLT3 유전자는 클래스 III 수용체 티로신 키나아제 단백질을 인코딩하는데, 이 단백질은 줄기 세포 인자 수용체 (c-KIT), 대식세포 콜로니-자극 인자 수용체 (FMS) 및 혈



소관-유래 성장 인자 수용체 (PDGFR)를 비롯한 다른 클래스 III 군 구성원과 상동성을 공유한다.

- [0005] FLT3 리간드와 결합시, FLT3 수용체는 동종이량체화를 거쳐, 막근접 도메인에서 특정 티로신 잔기들을 자가인산화시키고 PI3K/Akt, MAPK 및 STAT5 경로를 통해 하류를 활성화시킬 수 있다. 그러므로 FLT3는 정상적인 조혈 세포들의 증식, 생존 및 분화에 있어 중요한 역할을 한다.
- [0006] 인간 FLT3는 CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup> 조혈 줄기 세포 (HSC)에서, 뿐만 아니라 수지상 전구 세포의 서브셋(subset)에서 발현된다. FLT3 발현은 또한 CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>CD123<sup>low</sup> 공통 골수성 전구체 (CMP), CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD123<sup>low</sup> 과립구 단핵구 전구체 (GMP), 및 CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD10<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup> 공통 림프구 전구 세포 (CLP)와 같은 다분화능 전구 세포에서 탐지될 수도 있다. 흥미롭게도, FLT3 발현은 CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>CD45RA<sup>-</sup>CD123<sup>-</sup> 거대핵세포 적혈구 전구 세포 (MEP)에서 거의 나타나지 않는다. 그러므로 FLT3 발현은 주로 초기 골수성 및 림프구 전구 세포에 국한되며 일부는 보다 성숙한 단핵구계 세포들에서 발현된다. FLT3의 이러한 국한된 발현 패턴은 대부분의 조혈 조직 및 전립선, 신장, 폐 결장 및 심장에서 발현되는 FLT3 리간드의 발현 패턴과는 현저히 대조를 이룬다. 이러한 다양한 발현 패턴들은 FLT3 발현이 FLT3 신호전달 경로의 조직 특이성을 결정함에 있어서 속도 제한 단계가 되게 한다.
- [0007] AML에서 가장 통상적인 FLT3 돌연변이는 FLT3 내부 직렬 중복 (FLT3-ITD)으로, 이는 세포유전학적 정상 AML을 보유한 환자들의 20 내지 38%에서 발견된다. FLT3-ITD는 막근접 도메인 코딩 서열의 일부분이 중복되어 머리에 꼬리 (head to tail) 배향으로 삽입될 때 형성된다. FLT3 돌연변이는 만성 림프구 백혈병 (CLL), 비-호지킨 림프종 및 다발 골수종 환자들에서 확인된 바 없었는데, 이는 AML에 대한 강한 질병 특이성을 제시하는 것이다. 돌연변이체 FLT3 활성화는 일반적으로 모든 FAB 아형에 걸쳐 관찰되지만, FAB M5 (단핵구 백혈병)를 보유한 AML 환자들에서 유의하게 증가되는 반면, FAB 아형 M2 및 M6 (과립구 또는 적혈구 백혈병)는 FLT3 활성화와 연관되는 빈도가 유의하게 더 적으며, 이는 FLT3의 정상적 발현 패턴과 일관된다. FLT3 티로신 키나아제 도메인 (FLT3 TKD)에서 단일 아미노산 돌연변이가 존재하는 AML 환자들의 백분율은 작으며 (5-7%), 대부분 통상적으로 D835에서 또는 일부 경우에는 T842 또는 I836에서 돌연변이가 존재하는 반면, 그보다 훨씬 더 적은 환자들 (~1%)에서는 잔기 579, 590, 591 및 594를 포함하는 FLT3 막근접 도메인에서 돌연변이가 존재한다. FLT3-ITD 돌연변이체 AML을 보유한 환자들은 초기 재발 및 생존율이 낮은 것으로 특징되는 공격적인 질병 형태를 가지지만, 전반적인 생존 그리고 무사건 생존은 FLT3-TKD 돌연변이의 존재에 의해 유의하게 영향을 받지 않는다. 더욱이, TET2 또는 DNMT3A 돌연변이와 동시에 FLT3-ITD 돌연변이를 가진 AML 환자들은, AML의 임상 및 생물학적 이질성을 강조하는 DNMT3A 또는 야생형 TET2를 가진 FLT3-ITD 돌연변이체 AML 환자들에 비해 바람직하지 않은 전반적 위험 프로파일을 가진다.
- [0008] FLT3-ITD 및 FLT3 TKD 돌연변이 모두는 FLT3의 리간드 독립적 활성화를 유도하여 Ras/MAPK 경로 및 PI3K/Akt 경로의 하류 활성화를 초래한다. 그러나 이 둘 중 하나와 연관된 하류 신호전달 경로들은 주로 FLT3-ITD에 의한 STAT5의 우선적 활성화에 있어서 상이하며, 이로써 증식 가능성의 증가 및 DNA 복구 경로의 이상 조절이 초래된다.
- [0009] FLT3 돌연변이 상태와 무관하게, FLT3 인산화는 AML 환자들의 2/3 이상에서 명백하며 FLT3는 >80% AML 모세포에서 그리고 모든 AML 환자들의 ~90%에서 발현되므로, 이는 대형 샘플 크기에서 질병 발병기전과 관련하여 좋은 치료 표적이 된다.
- [0010] 몇 가지 소분자 억제제들은 FLT3 돌연변이를 가진 AML 환자들을 위한 좋은 치료법으로 부상했다. 제 1 세대 FLT3 티로신 키나아제 억제제들 (TKI)은 선택성, 효능 및 바람직하지 않은 약동학적 성질이 없는 것으로 특징지어진다. 이 문제를 해결하기 위해 보다 새로운 그리고 더욱 선택적인 제제들이 개발되었다; 그러나, 이들의 효능은 2차 내성발생에 의해 제한되었다.
- [0011] 그 중에서도 몇 가지 초기 FLT3 TKI는 미도스타우린 (PKC412), 레스타우르티닙 (CEP-701), 수니티닙 (SUI1248) 및 소라피닙 (BAY 43-9006)을 포함한다. 재발성 또는 불응성 AML 환자들에서 이러한 다중키나아제 표적화 제제에 대한 상 I 및 상 II에서의 반응 속도는 제한되는데, 아마도 이는 용량 제한 독성 없이 효과적으로 FLT3을 억제하는 능력이 이들에게 없기 때문일 수 있다. 퀴자르티닙 (AC220)은 FLT3 야생형 및 FLT3-ITD에 대한 높은 선택성을 가지는 제 2 세대 FLT3 TKI로서 개발되었으며 특히 젊은 환자들의 코호트에서의 이식 수술에서 이점이 있음이 입증되었다. 그러나 퀴자르티닙을 투여받은 재발 환자들에서 확인된 FLT3에 있어서의 2차 돌연변이는 AML 환자들을 위한 보다 우수한 치료 전략을 개발할 필요성을 강조하면서도, 치료 표적으로서의 FLT3의 유효성을 강조한다.

- [0012] 몇 가지 타겟 억제제들을 신생, 재발/불응성 또는 2차 질병을 가진 AML 환자들에서 테스트하였다. 종양 억제 유전자의 후성유전학적 침묵은 AML 질병 발병기전에 있어 중요한 역할을 하며, 아자시타딘 및 데시타빈과 같은 DNA 메틸전이효소 (DNMT) 억제제들은 어느 정도의 임상적 성공을 거두었다. 또한, 최근 AML 환자들의 서브셋에서 히스톤 번역 후 변형에 영향을 주는 돌연변이 (예컨대, EZH2 및 ASXL1 돌연변이) 또는 DNA 메틸화 (예컨대, DNMT3A, TET2, IDH1/2)을 확인함으로써 HDAC 및 프로테아좀 억제제들과 함께 EZH2, DOT1L, IDH1/2 억제제들을 비롯한 다양한 치료 옵션의 개발을 가져왔다. 그러나 AML 세포들에서 이러한 많은 화합물들에 관한 임상전 연구들은 이들 억제제들이 AML 모세포의 직접적인 세포독성을 유발한다기 보다는 조절 분화에 관한 표현형 및 유전자 발현 특성을 변화시킬 수 있음을 제시한다. 그러므로 AML을 방지하고 표적화된 AML 모세포 용해를 유발하기 위한 새로운 표적/양상들을 확인하는 것에 대한 강한 의학적 수요가 여전히 충족되지 않고 존재한다. AML에 관한 다른 치료 후보물질에는 AMG 900을 비롯한 Aurora 키나아제 억제제들 및 세포 주기 진행에 중요한 역할을 하는 폴로-유사 키나아제에 대한 억제제들이 포함된다.
- [0013] AML 환자들을 위한 진료 표준은 실현가능한 경우 줄기 세포 이식과 화학요법으로 유지되었다. 그러나 대다수의 치료받은 환자들에서 재발/불응성 사례들의 발생은 또 다른 치료적 양상을 타당하게 한다. 면역 매개된 이식편-대-백혈병 효과를 보다 명확하게 이해함과 동시에 몇 가지 백혈병 특이적 항원들을 확인하고 설명하는 것은 혈액암을 방지하기 위한 면역조절 전략들을 개발하는 것을 용이하게 하였다.
- [0014] 유전자조작된 면역 세포들은 치료적 치료, 특히, 종양학에 있어서 원하는 품질을 가지는 것으로 나타났다. 유전자조작된 면역 세포들의 2가지 주요 유형들은 키메라 항원 수용체 ("CARs" 또는 "CAR-Ts"로 명명됨) 및 T-세포 수용체 ("TCRs")를 내포하는 유형들이다. 이러한 유전자조작된 세포들은 이들에게 항원 특이성이 부여되게 하면서 표적 세포를 인식하고 사멸하는 이들의 능력을 유지 또는 향상시키도록 유전자조작된다. 키메라 항원 수용체들은, 예를 들면, (i) 항원-특이적 성분 ("항원 결합 분자"), (ii) 하나 이상의 공동자극 도메인, 및 (iii) 하나 이상의 활성화 도메인을 포함할 수 있다. 각 도메인은 이중, 즉, 상이한 단백질 사슬들로부터 유래한 서열들로 구성될 수 있다. 키메라 항원 수용체-발현 면역 세포 (가령, T 세포들)는 암 치료요법을 비롯한 다양한 치료요법들에서 사용될 수 있다. 본 출원에 정의된 공동자극 폴리펩티드는 표적 항원들에 대한 CAR-발현 세포들의 활성화를 향상시켜, 임상 면역요법의 효능을 증가시키기 위해 사용될 수 있음이 이해될 것이다.
- [0015] T 세포들은 하나 이상의 원하는 표적들에 대한 특이성을 보유하도록 유전자조작될 수 있다. 예를 들면, 하나 이상의 신호전달 분자, 및/또는 하나 이상의 활성화 도메인, 가령, CD3 제타와 연결된 항원 결합 분자, 가령, 항체의 하나 이상의 단쇄 가변 단편 ("scFv")을 인코딩하는 다른 유전 물질 또는 DNA가 T 세포들에 형질도입될 수 있다.
- [0016] 표적 세포들을 인식하고 파괴하는 CAR-T 세포들의 능력 이외에도, 성공적인 T 세포 치료요법은 항원에 반응하여 증식하는 능력을 지속 및 유지시키는 CAR-T 세포들의 능력으로부터 이점을 얻는다.
- [0017] T 세포 수용체 (TCRs)는 T 세포들의 표면에서 발견되는 분자로, 구조적적합 복합체(MHC) 분자에 결합된, 펩티드와 같은 항원 단편들의 인식을 담당한다. TCR은 2개의 상이한 단백질 사슬들로 구성되며 - 대략 95%의 인간 TCRs에서, TCR은 알파 ( $\alpha$ ) 및 베타 ( $\beta$ ) 사슬로 구성된다. 대략 5%의 인간 T 세포들에서 TCR은 감마 및 델타 ( $\gamma/\delta$ ) 사슬들로 구성된다. 각 사슬은 다음과 같은 2개의 세포의 도메인들로 구성된다: 가변 (V) 영역 및 불변 (C) 영역, 이 둘 모두 면역글로불린 슈퍼패밀리임. 다른 면역글로불린에서와 같이, TCR  $\alpha$ -사슬 및  $\beta$ -사슬 (또는 감마 및 델타 ( $\gamma/\delta$ ) 사슬들)의 가변 도메인들 각각은 3개의 초가변 또는상보성 결정 영역들(CDRs)을 가진다. TCR이 항원 펩티드 및 MHC (펩티드/MHC)와 결합시, T 세포는 활성화되어, 표적 세포를 공격하고 파괴할 수 있게 된다.
- [0018] 그러나, 현재의 치료요법은 원하지 않는 부작용들과 함께 다양한 유효도 수준을 보여주었다. 그러므로, FLT3 관련 질병들 및 장애들을 치료하기 위한 새롭고 개선된 치료요법을 검증할 필요성이 존재한다.

## 발명의 내용

- [0019] **발명의 요약**
- [0020] 본 발명은 FLT3에 대한 특이성을 가지는 유전자조작된 면역 세포들 (가령, CARs 또는 TCRs), 항원 결합 분자 (항체, scFvs, 중쇄 및/또는 경쇄, 및 이러한 항원 결합 분자들의 CDRs을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다)에 관한 것이다.
- [0021] 본 발명은 또한 이들 세포들에서 공동자극 도메인들의 새로운 CD28 서열에 관한 것이다.

- [0022] 본 발명의 키메라 항원 수용체들은 전형적으로 다음을 포함한다: (i) FLT3 특이적 항원 결합 분자, (ii) 하나 이상의 공동자극 도메인, 및 (iii) 하나 이상의 활성화 도메인. 각 도메인은 이중이므로, 상이한 단백질 사슬들로부터 유래한 서열들로 구성될 수 있음이 이해될 것이다.
- [0023] 일부 구체예들에서, 본 발명은 FLT3에 특이적으로 결합하는 항원 결합 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체에 관한 것이며, 이 때 항원 결합 분자는 다음 중 최소한 하나를 포함한다: (a) 서열 번호: 17의 아미노산 서열과 3, 2, 1, 또는 0개 이하의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 CDR1; (b) 서열 번호:18 또는 서열 번호:26의 아미노산 서열과 3, 2, 1, 또는 0개 이하의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 CDR2; (c) 서열 번호: 19 또는 서열 번호:27의 아미노산 서열과 3, 2, 1, 또는 0개 이하의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 CDR3; (d) 서열 번호:22 또는 서열 번호:30의 아미노산 서열과 3, 2, 1, 또는 0개 이하의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 CDR1; (e) 서열 번호:23 또는 31의 아미노산 서열과 3, 2, 1, 또는 0개 이하의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 CDR2; (f) 서열 번호:24 또는 서열 번호:32의 아미노산 서열과 3, 2, 1, 또는 0개 이하의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 CDR3.
- [0024] 다른 구체예들에서, 키메라 항원 수용체는 최소한 하나의 공동자극 도메인을 추가로 포함한다. 추가 구체예들에서, 키메라 항원 수용체는 최소한 하나의 활성화 도메인을 추가로 포함한다.
- [0025] 특정 구체예들에서 공동자극 도메인은 CD28, CD28T, O<sub>x</sub>-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, 예정사-1 (PD-1), 유도성 T 세포 공동자극인자 (ICOS), 림프구 기능-관련 항원-1 (LFA-1, CD1-1a/CD18), CD3 감마, CD3 델타, CD3 입실론, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig 알파 (CD79a), DAP-10, Fc 감마 수용체, MHC 클래스 1 분자, TNF 수용체 단백질, 면역글로불린 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구 활성화 분자 (SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, 톨 리간드 수용체, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL-2R 베타, IL-2R 감마, IL-7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, 또는 이의 임의의 조합의 신호전달 영역이다.
- [0026] 일부 구체예들에서, 공동자극 도메인은 4-1BB에서 유래한다. 다른 구체예들에서, 공동자극 도메인은 O<sub>x</sub>40에서 유래한다. 또한 Hombach *et al.*, Oncoimmunology. 2012 Jul. 1; 1(4): 458-466를 참고하라. 또 다른 구체예들에서, 공동자극 도메인은 Guedan *et al.*, August 14, 2014; Blood: 124 (7) 및 Shen *et al.*, Journal of Hematology & Oncology (2013) 6:33에 기재된 바와 같이 ICOS를 포함한다. 또 다른 구체예들에서, 공동자극 도메인은 Song *et al.*, Oncoimmunology. 2012 Jul. 1;1(4): 547-549에 기재된 바와 같이 CD27을 포함한다.
- [0027] 특정 구체예들에서, CD28 공동자극 도메인은 서열 번호: 2, 서열 번호: 4, 서열 번호: 6, 또는 서열 번호: 8을 포함한다. 또 다른 구체예들에서, CD8 공동자극 도메인은 서열 번호: 14를 포함한다. 추가 구체예들에서, 활성화 도메인은 CD3, CD3 제타, 또는 서열 번호: 10에 제시된 서열을 가지는 CD3 제타를 포함한다.
- [0028] 다른 구체예들에서, 본 발명은 공동자극 도메인이 서열 번호: 2를 포함하고 활성화 도메인이 서열 번호: 10을 포함하는 키메라 항원 수용체에 관한 것이다.
- [0029] 본 발명은 또한 키메라 항원 수용체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드, 그리고 이러한 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터에 관한 것이다. 벡터는, 예를 들면, 레트로바이러스 벡터, DNA 벡터, 플라스미드, RNA 벡터, 아데노바이러스 벡터, 아데노바이러스 관련벡터, 렌티바이러스 벡터, 또는 이의 임의의 조합일 수 있다. 본 발명은 또한 이러한 벡터를 포함하는 면역 세포에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, 렌티바이러스 벡터는 pGAR 벡터이다.
- [0030] 예시적인 면역 세포에는, T 세포들, 중앙 침윤 림프구 (TILs), NK 세포, TCR-발현 세포들, 수지상 세포, 또는 NK-T 세포들이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. T 세포들은 자가, 동종이계, 또는 이종일 수 있다. 다른 구체예들에서, 본 발명은 본 출원에 기재된 면역 세포를 포함하는 제약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0031] 특정 구체예들에서, 본 발명은 다음 중 최소한 하나를 포함하는 항원 결합 분자 (및 이러한 분자들을 포함하는 키메라 항원 수용체)에 관한 것이다:

- [0032] 10E3의 VH 영역 아미노산 서열과 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0개 이하의 아미노산 잔기가 상이한 VH 영역 및 10E3의 VL 영역 아미노산 서열과 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0개 이하의 아미노산 잔기가 상이한 VL 영역;
- [0033] 2E7의 VH 영역 아미노산 서열과 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0개 이하의 아미노산 잔기가 상이한 VH 영역 및 2E7의 VL 영역 아미노산 서열과 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0개 이하의 아미노산 잔기가 상이한 VL 영역;
- [0034] 8B5의 VH 영역 아미노산 서열과 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0개 이하의 아미노산 잔기가 상이한 VH 영역 및 8B5의 VL 영역 아미노산 서열과 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0개 이하의 아미노산 잔기가 상이한 VL 영역;
- [0035] 4E9의 VH 영역 아미노산 서열과 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0개 이하의 아미노산 잔기가 상이한 VH 영역 및 4E9의 VL 영역 아미노산 서열과 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0개 이하의 아미노산 잔기가 상이한 VL 영역; 및
- [0036] 11F11의 VH 영역 아미노산 서열과 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0개 이하의 아미노산 잔기가 상이한 VH 영역 및 11F11의 VL 영역 아미노산 서열과 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0개 이하의 아미노산 잔기가 상이한 VL 영역;
- [0037] 그리고 이 때 VH 및 VL 영역 또는 영역들은 최소한 하나의 링커에 의해 연결된다.
- [0038] 다른 구체예들에서, 본 발명은 항원 결합 분자 (및 이러한 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체)에 관한 것이며, 이 때 링커는 scFv G4S 링커 및 scFv Whitlow 링커 중 최소한 하나를 포함한다.
- [0039] 다른 구체예들에서, 본 발명은 본 발명의 폴리펩티드를 인코딩하는 벡터 및 이러한 폴리펩티드를 포함하는 면역 세포에 관한 것이다. 바람직한 면역 세포에는 T 세포들, 종양 침윤 림프구 (TILs), NK 세포, TCR-발현 세포들, 수지상 세포, 또는 NK-T 세포들이 포함된다. T 세포들은 자가, 동종이계, 또는 이종일 수 있다.
- [0040] 다른 구체예들에서, 본 발명은 FLT3에 특이적으로 결합하는 항원 결합 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 T 세포 수용체 (TCR)를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것으로, 이 때 항원 결합 분자는 서열 번호: 19 또는 서열 번호:27의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중 ( $V_H$ ) 사슬 CDR3를 포함한다. 폴리뉴클레오티드는 활성화 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 바람직한 구체예들에서, 활성화 도메인은 CD3, 보다 바람직하게는 CD3 제타, 보다 바람직하게는 서열 번호: 9에 제시된 아미노산 서열이다.
- [0041] 다른 구체예들에서, 본 발명은 공동자극 도메인, 가령, CD28, CD28T, O<sub>x</sub>40, 4-1BB/CD137, CD2, CD3 (알파, 베타, 델타, 입실론, 감마, 제타), CD4, CD5, CD7, CD9, CD16, CD22, CD27, CD30, CD 33, CD37, CD40, CD 45, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, PD-1, ICOS, 림프구 기능-관련 항원-1 (LFA-1 (CD1 1a/CD18), CD247, CD276 (B7-H3), 경 (종양 괴사 인자 수용체 패밀리 구성원 14; TNFSF14), NKG2C, Ig 알파 (CD79a), DAP-10, Fc 감마 수용체, MHC 클래스 I 분자, TNF, TNFr, 인테그린, 신호전달 림프구 활성화 분자, BTLA, 톨 리간드 수용체, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, Nkp80 (KLRF1), Nkp44, Nkp30, Nkp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL-2R 베타, IL-2R 감마, IL-7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1-1d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1-1a, LFA-1, ITGAM, CD1-1b, ITGAx, CD1-1c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, CD83 리간드, 또는 이의 단편 또는 조합을 포함한다. 바람직한 공동자극 도메인들은 본 출원에서 이하에 언급된다.
- [0042] 추가 구체예들에서, 본 발명은 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 T 세포 수용체 (TCR)를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이며, 이 때 상기 CAR 또는 TCR은 FLT3에 특이적으로 결합하는 항원 결합 분자를 포함하고, 항원 결합 분자는 서열 번호:24 및 서열 번호:32에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 가변 경 ( $V_L$ ) 사슬 CDR3를 포함한다. 상기 폴리뉴클레오티드는 활성화 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 상기 폴리뉴클레오티드는 공동자극 도메인을 추가로 포함할 수 있다.
- [0043] 다른 구체예들에서, 본 발명은 FLT3에 특이적으로 결합하는 항원 결합 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체



(CAR) 또는 T 세포 수용체 (TCR)를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이며, 이 때 항원 결합 분자 중쇄는 CDR1 (서열 번호: 17), CDR2 (서열 번호: 18), 및 CDR3 (서열 번호: 19)를 포함하고 항원 결합 분자 경쇄는 CDR1 (서열 번호: 22), CDR2 (서열 번호: 23), 및 CDR3 (서열 번호: 24)를 포함한다.

[0044] 다른 구체예들에서, 본 발명은 FLT3에 특이적으로 결합하는 항원 결합 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 T 세포 수용체 (TCR)를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이며, 이 때 항원 결합 분자 중쇄는 CDR1 (서열 번호: 17), CDR2 (서열 번호: 26), 및 CDR3 (서열 번호: 27)를 포함하고 항원 결합 분자 경쇄는 CDR1 (서열 번호: 30), CDR2 (서열 번호: 31), 및 CDR3 (서열 번호: 32)를 포함한다.

[0045] 본 발명은 또한 본 출원에 제시된 최소한 하나의 가변 중쇄 CDR3 또는 가변 경쇄 CDR3 서열을 포함하는 FLT3에 대한 항원 결합 분자에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 출원에 기재된 최소한 하나의 가변 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열을 포함하는 FLT3에 대한 항원 결합 분자에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 출원에 기재된 최소한 하나의 가변 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열을 포함하는 FLT3에 대한 항원 결합 분자에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 출원에 기재된 가변 중쇄 CDR1, CDR2, CDR3, 및 가변 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열들 모두를 포함하는 FLT3에 대한 항원 결합 분자에 관한 것이다.

[0046] 본 발명에 따른 FLT3-결합 분자에서 사용하기에 적합한 또 다른 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 및 CDR 폴리뉴클레오티드 및 아미노산 서열은 2015년 7월 31일 출원된 미국 가출원 번호 제 62/199,944호에서 찾을 수 있다.

[0047] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 항원 결합 분자, CAR, TCR, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 세포, 또는 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 개체의 질병 또는 질환 치료 방법에 관한 것이다. 치료에 적합한 질병들에는, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수단핵구 백혈병 (CMML), 소아 골수단핵구 백혈병, 비정형 만성 골수성 백혈병, 급성 전골수세포 백혈병 (APL), 급성 단핵모구 백혈병, 급성 적혈구 백혈병, 급성 거대핵모구 백혈병, 골수형성이상 증후군 (MDS), 골수증식 질환, 골수성 신생물, 골수성 육종), 또는 이의 조합이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 추가 질병들에는 염증성 및/또는 자가면역 질병, 가령, 류마티스성 관절염, 건선, 알러지, 천식, 크론병, IBD, IBS, 섬유근통증후군, 비만세포증, 및 셀리악 병이 포함된다.

## 도면의 간단한 설명

[0048] 도면의 간단한 설명

도 1은, 인간 세포주에 대한 FLT3 세포 표면 발현의 유세포분석을 도시한다.

도 2는, 다양한 CAR을 인코딩하는 mRNA로 전기천공한 일차 인간 T 세포에서의 CAR 발현을 도시한다.

도 3은, 16시간의 공배양 후 복수의 세포주들에 대한, 전기천공된 CAR T 세포들의 세포용해 활성을 도시한다.

도 4A, 및 4B로 구성된 도 4는 명시된 표적 세포주와 16시간 공배양 후 전기천공된 CAR T 세포들에 의한 IFN $\gamma$ , IL-2, 및 TNF $\alpha$  생성을 도시한다.

도 5는 2명의 건강한 공여자의 렌티바이러스 형질도입된 일차 인간 T 세포들에서 CAR 발현을 도시한다.

도 6은, 다양한 표적 세포주와 공배양된 명시된 CAR을 발현하는 2명의 건강한 공여자로부터 시간에 따른 평균 세포용해 활성을 도시한다.

도 7A, 7B 및 7C로 구성된 도 7은, 명시된 표적 세포주와 16시간 공배양 후 2명의 건강한 공여자의 렌티바이러스 형질도입된 CAR T 세포들에 의한 IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , 및 IL-2 생성을 도시한다.

도 8은, CD3-CD28 비드 또는 명시된 표적 세포주와 5일 공배양 후 2명의 건강한 공여자의 CFSE-표지된 렌티바이러스 형질도입된 CAR T 세포들의 증식을 도시한다.

도 9는, 생체내 연구에 사용된 렌티바이러스 형질도입된 일차 인간 T 세포들에서 CAR 발현을 도시한다.

도 10는, 이중 모델에서 CAR T 세포들의 정맥내 주사 후 표지된 급성 골수성 백혈병 세포들의 생물발광 이미지를 도시한다.

도 11은, CAR T 세포들로 주사한 마우스들의 생존 곡선을 도시한다.

도 12는, pGAR 벡터 맵을 도시한다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049]

### 발명의 상세한 설명

[0050]

키메라 항원 수용체 (CARs 또는 CAR-T) 및 T 세포 수용체 (TCRs)는 유전자 조작된 수용체들이 이해될 것이다. 이러한 유전자 조작된 수용체들은 해당 분야에 공지된 기술들에 따라 T 세포들을 비롯한 면역 세포에 용이하게 삽입되고 이에 의해 발현될 수 있다. CAR와 함께, 단일 수용체는 둘 모두가 특이적 항원을 인식하도록 프로그래밍되어, 특이적 항원에 결합될 때, 면역 세포가 특이적 항원을 보유한 세포를 공격하여 파괴하도록 활성화시킬 수 있다. 이들 항원들이 종양 세포상에 존재할 때, CAR을 발현시키는 면역 세포는 종양 세포를 표적하여 사멸할 수 있다.

[0051]

CAR은 표적된 항원과 상호작용하는 항원 결합 분자를 통합시킴으로써 항원 (가령, 세포-표면 항원)에 결합하도록 유전자조작될 수 있다. 바람직하게는, 항원 결합 분자는 이의 항체 단편, 보다 바람직하게는 하나 이상의 단쇄 항체 단편 ("scFv")이다. scFv는 함께 연결되는 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역들을 가지는 단쇄 항체 단편이다. 미국 특허 제 7,741,465호, 및 6,319,494호 그리고 Eshhar *et al.*, Cancer Immunol Immunotherapy (1997) 45: 131-136을 참고하라. 표적 항원과 특이적으로 상호작용하는 모 항체의 능력을 유지한다. scFv는 키메라 항원 수용체에서 사용하기에 바람직한데, 왜냐하면 이들은 다른 CAR 성분들과 함께 단쇄의 일부로서 발현되도록 유전자조작될 수 있기 때문이다. *Id.* 또한 Krause *et al.*, J. Exp. Med., Volume 188, No. 4, 1998 (619-626); Finney *et al.*, Journal of Immunology, 1998, 161: 2791-2797을 참고하라. 항원 결합 분자는 전형적으로 CAR의 세포의 부분 내부에 포함되어, 관심 항원을 인식하여 결합할 수 있음이 이해될 것이다. 이중특이적 및 다중특이적 CAR은 둘 이상의 관심 표적에 대한 특이성을 가지는, 본 발명의 범위에 속하는 것으로 고려된다.

[0052]

**공동자극 도메인.** 키메라 항원 수용체는 이의 효능을 증가시키기 위하여 공동자극 (신호전달) 도메인들을 통합할 수 있다. 미국 특허 제 7,741,465호 및 6,319,494호, 그리고 Krause *et al.* 및 Finney *et al.* (*supra*), Song *et al.*, Blood 119:696-706 (2012); Kalos *et al.*, Sci Transl. Med. 3:95 (2011); Porter *et al.*, N. Engl. J. Med. 365:725-33 (2011), 및 Gross *et al.*, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 56:59-83 (2016)를 참고하라. 예를 들면, CD28은 T-세포 상에서 자연적으로 발견되는 공동자극 단백질이다. CD28의 완전한 고유 아미노산 서열은 NCBI 참조 서열: NP\_006130.1에 기재되어 있다. 완전한 고유 CD28 핵산 서열은 NCBI 참조 서열: NM\_006139.1에 기재되어 있다.

[0053]

특정 CD28 도메인들은 키메라 항원 수용체들에서 사용되어왔다. 본 발명에 따르면, 이제 "CD28T"로 명명되는 새로운 CD28 세포외 도메인이, CAR 구조체에서 사용될 때 예상밖의 특징한 이점들을 제공하는 것으로 밝혀졌다.

[0054]

세포외 CD28T 도메인, 및 CD28 막경유 및 세포내 도메인들을 포함하는, CD28T 분자의 뉴클레오티드 서열은 서열 번호: 1에 제시된다:

[0055]

CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTCACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCGTCACCCCTTGTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTG  
GTCGTAGTGGGTGGAGTCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGAT  
TACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGC

[0056]

대응하는 아미노산 서열은 서열 번호: 2에 제시된다:

[0057]

LDNEKSNGTI IHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVVLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSK RSRLHSDYM NMTPRRPGPT RKHYQPYAPP R DFAAYRS

[0058]

CD28T의 세포외 부분의 뉴클레오티드 서열은 서열 번호: 3에 제시된다:

[0059]

CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTCACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCGTCACCCCTTGTCCCTGGTCCATCCAAGCCA

[0060]

CD28T 세포외 도메인의 대응하는 아미노산 서열은 서열 번호: 4에 제시된다: LDNEKSNGTI IHVKGKHLCP  
SPFPGPSKP

[0061]

CD28 막경유 도메인의 뉴클레오티드 서열은 서열 번호: 5에 제시된다:

[0062]

TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTT

[0063]

CD28 막경유 도메인의아미노산 서열은 서열 번호: 6에 제시된다:

- [0064] FWVLVVVGGV LACYSLLTV AFIIIFWV
- [0065] CD28 세포내 신호전달 도메인의 뉴클레오티드 서열은 서열 번호: 7에 제시된다:
- [0066] AGATCCAAAAGAAGCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGA  
GATTCGCTGCCTATCGGAGC
- [0067] CD28 세포내 신호전달 도메인의 아미노산 서열은 서열 번호: 8에 제시된다:  
RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS
- [0068] 본 발명에 사용하기에 적합한 또 다른 CD28 서열들은 서열 번호: 11에 제시된 CD28 뉴클레오티드 서열을 포함한다:
- [0069] ATTGAGGTGATGTATCCACCGCCTTACCTGGATAACGAAAAGAGTAACGGTACCATCATTACGTGAAAGGTAAACACCTGTGTCCTTCTCCCCTCTTCCCC  
GGGCCATCAAAGCCC
- [0070] 대응하는 아미노산 서열은 서열 번호: 12에 제시된다:
- [0071] IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLEPGPSKP
- [0072] 다른 적합한 세포외 또는 막경유 서열들은 CD8로부터 유도될 수 있다. 적합한 CD8 세포외 및 막경유 도메인의 뉴클레오티드 서열은 서열 번호: 13에 제시된다:
- [0073] GCTGCAGCATTGAGCAACTCAATAATGTATTTTAGTCACTTTGTACCAGTGTCTTGCCGGCTAAGCCTACTACCACACCCGCTCCACGGCCACCTACCCCA  
GCTCCTACCATCGCTTCACAGCCTCTGTCCCTGCGCCAGAGGCTTGCCGACCGGCCGAGGGGGCGCTTTCATACCAGAGGACTGGATTTCGCCTGCGAT  
ATCTATATCTGGGCACCCCTGCGCGGAACCTGCGGCGTACTCTGTGTCCTGGTCATCACGCTCTATTGTAATCACAGGAAC
- [0074] 대응하는 아미노산 서열은 서열 번호: 14에 제시된다:
- [0075] AAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN
- [0076] 본 발명의 범위에 속하는 적합한 공동자극 도메인들은, 다른 출처들 중에서도, CD28, CD28T, O<sub>x</sub>40, 4-1BB/CD137, CD2, CD3 (알파, 베타, 델타, 입실론, 감마, 제타), CD4, CD5, CD7, CD9, CD16, CD22, CD27, CD30, CD 33, CD37, CD40, CD 45, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, PD-1, ICOS, 림프구 기능-관련 항원-1 (LFA-1 (CD1 1a/CD18), CD247, CD276 (B7-H3), 경 (종양 괴사 인자 수퍼패밀리 구성원 14; TNFSF14), NKG2C, Ig 알파 (CD79a), DAP-10, Fc 감마 수용체, MHC 클래스 I 분자, TNF, TNFr, 인테그린, 신호전달 림프구 활성화 분자, BTLA, 톨 리간드 수용체, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, Nkp80 (KLRF1), Nkp44, Nkp30, Nkp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL-2R 베타, IL-2R 감마, IL-7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1-1d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1-1a, LFA-1, ITGAM, CD1-1b, ITGAX, CD1-1c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, CD83 리간드, 또는 이의 단편 또는 조합으로부터 유도될 수 있다.
- [0077] **활성화 도메인.**
- [0078] CD3는 고유 T 세포들 상의 T 세포 수용체의 한 요소로서, CAR에서 중요한 세포내 활성화 요소인 것으로 나타났다. 한 바람직한 구체예에서, CD3는 CD3 제타이며, 이의 뉴클레오티드 서열은 서열 번호: 9에 제시된다:
- [0079] AGGGTGAAGTTTTCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTT  
TTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCGAGGAGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCT  
GAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGAC  
GCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG
- [0080] 세포내 CD3 제타의 대응 아미노산은 서열 번호: 10에 제시된다:
- [0081] RVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR  
RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0082] **도메인 배향**

[0083] 구조적으로, 이들 도메인들은 면역 세포에 관련된 위치들에 대응함이 이해될 것이다. 그러므로, 이들 도메인들은 (i) "힌지" 또는 세포외 (EC) 도메인 (EC), (ii) 막경유 (TM) 도메인, 및/또는 (iii) 세포내 (세포질) 도메인 (IC)의 일부일 수 있다. 세포내 성분은 종종 부분적으로 CD3 패밀리의 구성원, 바람직하게는 CD3 제타를 포함하는데, 이는 항원 결합 분자의 표적에 대한 결합시 T 세포를 활성화시킬 수 있다. 한 구체예에서, 힌지 도메인은 통상적으로 본 출원에 정의된 바와 같은 최소한 하나의 공동자극 도메인으로 구성된다.

[0084] 힌지 영역은 또한 면역글로불린 패밀리, 가령, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgD, IgE, IgM, 또는 이의 단편의 구성원 일부 또는 모두를 내포할 수 있음이 이해될 것이다.

[0085] 본 발명에 따른 예시적 CAR 구조체들이 표 1에 제시되어 있다.

**표 1**

구조체 명칭	scFv	공동자극 도메인	활성화 도메인
<b>24C1 CD28T</b>	24C1	CD28T	CD3 제타
<b>24C1 CD28</b>	24C1	CD28	CD3 제타
<b>24C1 CD8</b>	24C1	CD8	CD3 제타
<b>24C8 CD28T</b>	24C8	CD28T	CD3 제타
<b>24C8 CD28</b>	24C8	CD28	CD3 제타
<b>24C8 CD8</b>	24C8	CD8	CD3 제타
<b>20C5.1 CD28T</b>	20C5.1	CD28T	CD3 제타
<b>20C5.1 CD28</b>	20C5.1	CD28	CD3 제타
<b>20C5.1 CD8</b>	20C5.1	CD8	CD3 제타
<b>20C5.2 CD28T</b>	20C5.2	CD28T	CD3 제타
<b>20C5.2 CD28</b>	20C5.2	CD28	CD3 제타
<b>20C5.2 CD8</b>	20C5.2	CD8	CD3 제타

[0086]

[0087] 세포에 대한 도메인

[0088] 수용체를 보유한 세포와 비교하여, 본 발명의 유전자 조작된 T 세포들은 항원 결합 분자 (가령, scFv), 세포외 도메인 (이는 "힌지" 도메인을 포함할 수 있음), 막경유 도메인, 및 세포내 도메인을 포함함이 이해될 것이다. 세포내 도메인은, 바람직하게는 CD3 패밀리의 구성원, 가령, CD3 제타, CD3 입실론, CD3 감마, 또는 이의 부분들로 구성된, 활성화 도메인을 최소한 부분적으로 포함한다. 또한 항원 결합 분자 (예컨대, 하나 이상의 scFvs)는 상기 분자/구조체의 세포외 부분에 위치되도록 유전자 조작되어, 그 표적 또는 표적들을 인식하여 이에 결합할 수 있음이 이해될 것이다.

[0089] 세포외 도메인. 세포외 도메인은 항원에 대한 림프구의 신호전달 및 효율적 반응에 유익하다. 특히 본 발명에서 사용되는 세포외 도메인은 CD28, CD28T, O<sub>x</sub>-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, 예정사-1 (PD-1), 유도성 T 세포 공동자극인자 (ICOS), 림프구 기능-관련 항원-1 (LFA-1, CD1-1a/CD18), CD3 감마, CD3 델타, CD3 입실론, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig 알파 (CD79a), DAP-10, Fc 감마 수용체, MHC 클래스 1 분자, TNF 수용체 단백질, 면역글로불린 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구 활성화 분자 (SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, 톨 리간드 수용체, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL-2R 베타, IL-2R 감마, IL-7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, CD83에 특이적으로 결합하는 리간드 또는 이의 임의의 조합으로부터 유도될 수 있다 (즉, 이를 포함할 수 있다). 세포외 도메인은 자연 출처 또는 합성 출처로부터 유도될 수 있다.

[0090] 본 출원에 기재된 바와 같이, 세포외 도메인들은 종종 힌지 부분을 포함한다. 이는 세포외 도메인의 일부이며, 때때로 "스페이서" 영역으로 지칭된다. 상기 논의된 공동자극 분자, 뿐만 아니라 면역글로불린 (Ig) 서열 또는 표적 세포로부터 원하는 공간 거리를 구현하기에 적합한 그 외 다른 분자들을 비롯한 다양한 힌지들이 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 전체 세포외 영역은 힌지 영역을 포함한다. 일부 구체예들에서,



힌지 영역은 CD28T, 또는 CD28의 EC 도메인을 포함한다.

- [0091] **막경유 도메인.** CAR은 CAR의 세포외 도메인에 융합되는 막경유 도메인을 포함하도록 설계될 수 있다. 이는 유사하게 CAR의 세포내 도메인에 융합될 수 있다. 한 구체예에서, CAR 내 도메인들 중 하나와 자연적으로 연관되는 막경유 도메인이 사용된다. 일부 경우에서, 막경유 도메인은 동일하거나 상이한 표면 막 단백질들의 막경유 도메인들에 이들 도메인들이 결합하지 않도록 하여 해당수용체복합체의 다른 구성원들과의 상호작용을 최소화하기 위해 선택되거나 아미노산 치환하여 변형될 수 있다. 막경유 도메인은 자연 또는 합성 출처로부터 유도될 수 있다. 자연 출처의 경우, 도메인은 임의의 막-결합 또는 막경유 단백질로부터 유도될 수 있다. 특히 본 발명에서 사용되는 막경유 영역은 CD28, CD28T, O<sub>x</sub>-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, 예정사-1 (PD-1), 유도성 T 세포 공동자극인자 (ICOS), 림프구 기능-관련 항원-1 (LFA-1, CD1-1a/CD18), CD3 감마, CD3 델타, CD3 입실론, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig 알파 (CD79a), DAP-10, Fc 감마 수용체, MHC 클래스 1 분자, TNF 수용체 단백질, 면역글로불린 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구 활성화 분자 (SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, 톨 리간드 수용체, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, Nkp80 (KLRF1), Nkp44, Nkp30, Nkp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL-2R 베타, IL-2R 감마, IL-7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, 또는 이의 임의의 조합으로부터 유도될 수 있다 (즉, 포함할 수 있다).
- [0092] 선택적으로, 짧은 링커들은 임의의 또는 일부의 CAR의 세포외, 막경유, 및 세포내 도메인들 사이에 링커지를 형성할 수 있다.
- [0093] 한 구체예에서, 본 발명의 CAR 내 막경유 도메인은 CD8 막경유 도메인이다. 한 구체예에서, CD8 막경유 도메인은 서열 번호: 13의 핵산 서열의 막경유 부분을 포함한다. 또 다른 구체예에서, CD8 막경유 도메인은 서열 번호: 14에 내포된 막경유 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다.
- [0094] 특정 구체예들에서, 본 발명의 CAR 내 막경유 도메인은 CD28 막경유 도메인이다. 한 구체예에서, CD28 막경유 도메인은 서열 번호: 5의 핵산 서열을 포함한다. 한 구체예에서, CD28 막경유 도메인은 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 또 다른 구체예에서, CD28 막경유 도메인은 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0095] **세포내 (세포질) 도메인.** 본 발명의 유전자조작된 T 세포들의 세포내 (세포질) 도메인은 면역 세포의 정상적 작용체 (effector) 기능들 중 최소한 하나의 활성화를 제공할 수 있다. T 세포의 작용체 기능은, 예를 들면, 사이토카인들의 분비를 비롯한 조력자 활성 또는 세포용해 활성일 수 있다.
- [0096] 적합한 세포내 분자들에는 CD28, CD28T, O<sub>x</sub>-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, 예정사-1 (PD-1), 유도성 T 세포 공동자극인자 (ICOS), 림프구 기능-관련 항원-1 (LFA-1, CD1-1a/CD18), CD3 감마, CD3 델타, CD3 입실론, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig 알파 (CD79a), DAP-10, Fc 감마 수용체, MHC 클래스 1 분자, TNF 수용체 단백질, 면역글로불린 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구 활성화 분자 (SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, 톨 리간드 수용체, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, Nkp80 (KLRF1), Nkp44, Nkp30, Nkp46, CD19, CD4, CD8 알파, CD8베타, IL-2R 베타, IL-2R 감마, IL-7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, 또는 이의 임의의 조합이 포함됨 (즉, 포함함)이 이해될 것이나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0097] 한 바람직한 구체예에서, CAR의 세포질 도메인은 그 자체로 CD3 제타 신호전달 도메인을 포함하도록 설계되거나 본 발명의 CAR과 관련하여 유용한 임의의 다른 원하는 세포질 도메인(들)과 조합될 수 있다. 예를 들면, CAR의 세포질 도메인은 CD3 제타 사슬 부분 및 공동자극 신호전달 영역을 포함할 수 있다.

- [0098] 본 발명의 CAR의 세포질 신호전달 부분 내 세포질 신호전달 서열들은 무작위로 또는 특정된 순서로 서로에 연결될 수 있다.
- [0099] 한 바람직한 구체예에서, 세포질 도메인은 CD3 제타의 신호전달 도메인 및 CD28의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 또 다른 구체예에서, 세포질 도메인은 CD3 제타의 신호전달 도메인 및 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 CAR 내 세포질 도메인은 CD28 및 CD3 제타의 일 부분을 포함하도록 설계되며, 이 때 세포질 CD28은 서열 번호: 7에 제시된 핵산 서열 및 서열 번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. CD3 제타 핵산 서열은 서열 번호: 9에 제시되며, 아미노산 서열은 서열 번호: 8에 제시된다.
- [0100] 본 발명에 따른 CARs의 한 바람직한 배향은 항원 결합 도메인 (가령, scFv)과 공동자극 도메인 및 활성화 도메인을 일렬로 포함함이 이해될 것이다. 공동자극 도메인은 세포외 부분, 막경유 부분, 및 세포내 부분 .중 하나 이상을 포함할 수 있다. 또한 다수의 공동자극 도메인들이 일렬로 이용될 수 있음이 이해될 것이다.
- [0101] 일부 구체예들에서, 항원 결합 분자, 최소한 하나의 공동자극 분자, 및 활성화 도메인을 인코딩하는 제 1 폴리뉴클레오티드에 작동적으로 연결된 프로모터를 포함하는 핵산들이 제공된다.
- [0102] 일부 구체예들에서, 핵산 구조체는 바이러스 벡터 내에 내포될 것이다. 일부 구체예들에서, 바이러스 벡터는 레트로바이러스 벡터, 쥐과 백혈병 바이러스 벡터, SFG 벡터, 아데노바이러스 벡터, 렌티바이러스 벡터, 아데노-연관 바이러스 (AAV) 벡터, 헤르페스 바이러스 벡터, 및 백시니아 바이러스 벡터로 구성된 그룹에서 선택된다. 일부 구체예들에서, 핵산은 플라스미드 내에 내포된다.
- [0103] 본 발명은 또한 키메라 항원 수용체를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드, 및 이러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터에 관한 것이다. 해당 분야에 공지된 임의의 벡터는 본 발명에 적합할 수 있다. 일부 구체예들에서, 벡터는 바이러스 벡터이다. 일부 구체예들에서, 벡터는 레트로바이러스 벡터 (가령, pMSVg1), DNA 벡터, 쥐과 백혈병 바이러스 벡터, SFG 벡터, 플라스미드, RNA 벡터, 아데노바이러스 벡터, 배콜로바이러스 벡터, 엡스타인 바 바이러스 벡터, 파포바바이러스 벡터, 백시니아 바이러스 벡터, 헤르페스 단순 바이러스 벡터, 아데노바이러스 관련벡터 (AAV), 렌티바이러스 벡터 (가령, pGAR), 또는 이의 임의의 조합이다. pGAR 벡터 맵이 도 12에 도시된다. pGAR 서열은 다음과 같다:
- [0104] CTGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCGCTCCTTTCGCTTCTTCCCTTCCTTTCGCGCCAGGTCGCGGCTTTCCTCCGTCAGGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTACGTTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCGCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTGTCCAACTGGAACAACACTCAACCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTATAAGGGATTTTGCCGATTTGCGCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTAACGCGAATTTTAACAAAAATTAACGCTTACAATTTGCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGATGTGTGCAAGGCGATTAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGACGTTGTAAACGACGCGCCAGTGAATTGTAATACGACTCACTATAGGGCGACCCGGGATGGCGCGCCAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAATGGCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAACTGCCCACTTGCCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGCTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCATTTGACGCAATGGGCGGTAGGCGGTGACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTGGTTTAGTGAACCGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCCTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCGCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCCTTTTAGTCAGTGTGGAATACTCTAGCAGTGGCGCCCGAACAGGGACTTGAAGCGAAAGGGAACAGAGGAGCTCTCTCGACGCGAGGACTCGGCTTGCTGAAGCGCGCACGGCAAGAGGCGAGGGCGGGCGACTGGTGAGTACGCCAAAAATTTTGACTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAGTATTAAGCGGGGAGAATTAGATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGGAAGAAAAAATATAAATTAACATATAGTATGGGCAAGCAGGAGCTAGAACGATTTCGAGTTAATCTGGCCTGTAGAAACATCAAGAGCTGTAGACAAATACTGGGACAGCTACAACCATCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAACTTAGATCATTATATAATACAGTAGCAACCTCTATTGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAGACACCAAGGAAGCTTTAGACAAGATAGAGGAAGAGCAAAACAAAAGTAAGACACCGCACAGCAAGCCGCCGCTGATCTTCAGACCTGGAGGAGAGATATGAGGACAATTGGAGAAGTGAATTATATAAATATAAAGTAGTAAAAATTGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCAAGAGAGAAGTGTGCAGAGAGAAAAAGAGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTCTTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCGTCAATGACGCTGACGGTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGCAGCAGCAGAACAATTTGTGAGGGCTATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGTCTGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAGATACCTAAAGGATCAACAGCTCCTGGGATTTGGGGTTGCTCTGGAACCTCATTTGACCACTGCTGTGCTTGGAATGCTAGTTGGAGTAATAAATCTCTGGAACAGATTTGGAATCACACGACCTGGATGGAGTGGGACAGAGAAATTAACAATTA

CACAAGCTTAATACTCCTTAATTGAAGAATCGCAAAACCAGCAAGAAAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGATAAATGGGCAAGTTTGTGGAATTG  
GTTTAAACATAACAAATTGGCTGTGGTATATAAAATTATTCATAATGATAGTAGGAGGCTTGGTAGGTTTAAAGAATAGTTTTTGTCTGACTTTCTATAGTGAA  
TAGAGTTAGGCGAGGATATTACCATTTATCGTTTCAGACCCACCTCCCAACCCCGAGGGGACCCGACAGGCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAG  
AGACAGAGACAGATCCATTTCGATTAGTGAACGGATCTCGACGGTATCGGTTAACTTTTAAAGAAAAGGGGGGATTGGGGGTACAGTGCAGGGGAAAGAAT  
AGTAGACATAATAGCAACAGACATACAACTAAAGAATTACAAAAACAAATTACAAAATTCAAAATTTTATCGCGATCGCGGAATGAAGACCCCCACCTGTA  
GGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGAAGGCATGGAATAACATAACTGAGAATAGAGAAGTTCAGATCAAGGTTAGGAACAGAGAGACAGCA  
GAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATCGCGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTA  
GAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGGCCCAAGGACCTGAAAATGACCTGTGCCTTATTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGC  
TTCTGCTCCCGAGCTCAATAAAGAGCCCAACCCCTCACTCGGCGCGCCAGTCTTCGAAGTAGATCTTTGTGATCCTACCATCCACTCGACACACCC  
GCCAGCGCCGCTGCCAAGCTTCCGAGCTCTCGAATTAATTCACGGTACCCACCATGGCCTAGGGAGACTAGTGAATCGATATCAACCTCTGGATTACAAA  
ATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAATATGTTGCTCCTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTAAATGCCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATG  
GCTTTTCAATTTCTCTCCTTGATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGACTGTGTTTGTGCT  
GACGCAACCCCACTGGTTGGGCGATTGCCACACCTGTGAGTCTCTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCATCGCCGCC  
TGCCTTGGCCGCTGTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCGGTGGTGTGTGCGGGAAGCTGACGTCCTTTTCATGGCTGTGCGCTGTGTT  
GCCACCTGGATTCTGCGCGGACGTCCTTCTGCTACGTCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCTGTGCGGCTGTGCGGCTCTT  
CCGCGTCTTCGCTTCGCGCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCGCCCTCCCGCCTGGTTAATTAAGTACCTTTAAGACCAATGACTTACAAGGCGAG  
CTGTAGATCTTAGCCACTTTTTAAAGAAAAGGGGGAGCTGGAAGGGCAATTCACCTCCCAACGAAGACAAGATCTGCTTTTTGTCTGTACTGGGTCTCTCT  
GGTTAGACCAGATCTGAGCTGGGAGCTCTCTGGTAACAGGAAACCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCC  
GTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACAGATCCCTCAGACCTTTTAGTCAGTGTGGAATACTCTAGCAGGCATGCCAGACATGATAAGATACATTGATGAG  
TTTGACAAACCACAACAGATGAGTGAAGAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTAAGCTGCAATAAACAA  
GTTAAACAACAACATTCGATTCATTTTATGTTTACGTTTCAAGGAGGTGTGGGAGGTTTTTGGCGCGCCATCGTCGAGGTTCCCTTTAGTGAGGGTTAA  
TTGCGAGCTTGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCTGTGTGAAATGTTATCCGCTCACAATTCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAG  
CCTGGGGTGCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCCTTCCAGTCGGGAAACCTGTGTCGACGCTGCATTAATGAATCG  
GCCAACGCGCGGGAGAGCGGTTTGCATTTGGGCGCTCTCCGCTTCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCCGCTGCGCGAGCGGTATCAG  
CTCACTCAAAGCGGTAATACGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGAGGAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGG  
CCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCAGAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGAT  
ACCAGCGTTTTCCCTGGAAGTCCCTCGTGCCTCTCTGTTCCGACCTGCGGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGC  
TTTCTCATAGCTCAGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTGTTGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGACGAACCCCCCGTTAGCCCGACCGCTGCGCT  
TATCCGTAATATCGTCTTGTAGTCCAAACCGTAAGACAGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCG  
GTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAGAGAG  
TTGGTAGCTCTTGATCCGCAACAAACACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTGTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATC  
CTTTGATCTTTTCTACGGGCTGACGCTCAGTGAACGAAAACTACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTACCTAGATCCTTT  
TAAATTAATAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCT  
GTCTATTTTCGTTATCCATAGTTGCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGTGCAATGATACCGCGAG  
ACCCACGCTACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACAGCCAGCCGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCTGCAACTTTATCCGCTCCATCCAGTCTA  
TTAATTTGTTCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGGCAGCAGTTGTTGCCATTGTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCTGTTG  
GTATGGCTTCATTACGCTCCGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCTCCGATCGTTG  
TCAGAAGTAAGTTGGCCGAGTGTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATCTCTTACTGTATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTG  
AGTACTCAACCAAGTCATCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGCGTCAATACGGGATAATACCGGCCACATAGCAGAACTTTAA  
AAGTGCTCATATTGAAAAACGTTCTTCGGGGCAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGACCCCACTGAT  
CTTCAGCATCTTTACTTTACACGCGTTTCTGGGTGAGCAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAATGTTGAATAC  
TCATACTCTTCTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTGAATGTATTAGAAAAATAACAAATAGGGG  
TTCCGCGCACATTTCCCGAAAAAGTGCCAC (서열 번호: 95)

[0105] 적합한 또 다른 예시적 벡터에는, 예컨대, pBABE-puro, pBABE-neo largeTcDNA, pBABE-hygro-hTERT, pMKO.1 GFP, MSCV-IRES-GFP, pMSCV PIG (Puro IRES GFP 빈 플라스미드), pMSCV-loxp-dsRed-loxp-eGFP-Puro-WPRE, MSCV IRES 루시페라제, pMIG, MDH1-PGK-GFP\_2.0, TtRMPVIR, pMSCV-IRES-mCherry FP, pRetrox GFP T2A Cre, pRxTN, pLncExp, 및 pLxIN-Luc이 포함된다.

[0106] 일부 구체예들에서, 유전자조작된 면역 세포는 T 세포, 종양 침윤 림프구 (TIL), NK 세포, TCR-발현 세포, 수지 상 세포, 또는 NK-T 세포이다. 일부 구체예들에서, 상기 세포는 말초 혈액에서 얻거나 준비된다. 일부 구체예 들에서, 상기 세포는 말초 혈액 단핵 세포 (PBMCs)에서 얻거나 준비된다. 일부 구체예들에서, 상기 세포는 골

수에서 얻거나 준비된다. 일부 구체예들에서, 상기 세포는 제대혈에서 얻거나 준비된다. 일부 구체예들에서, 상기 세포는 인간 세포이다. 일부 구체예들에서, 상기 세포는 전기천공, 초음파천공, 입자총법 (예컨대, 유전자 총), 지질 형질감염, 폴리머 형질감염, 나노입자, 또는 폴리플렉스로 구성된 그룹에서 선택된 방법을 사용하여 핵산 벡터에 의해 형질감염 또는 형질도입된다.

[0107] 일부 구체예들에서, 키메라 항원 수용체들은 본 출원의 핵산들을 포함하는 유전자조작된 면역 세포들에서 발현된다. 본 출원의 이들 키메라 항원 수용체들은, 일부 구체예들에서, (i) 항원 결합 분자 (가령, scFv), (ii) 막경유 영역, 및 (iii) T 세포 활성화 분자 또는 영역을 포함할 수 있다.

#### [0108] 항원 결합 분자

[0109] 항원 결합 분자들은 본 발명의 범위에 속한다.

[0110] 본 출원에서 사용되는 "항원 결합 분자"는 특정된 표적 항원에 결합하는 임의의 단백질을 의미한다. 본 출원에서, 특정된 표적 항원은 FLT3 단백질 또는 이의 단편이다. 항원 결합 분자에는, 항체 및 이의 결합 부분들, 가령, 면역학적 기능성 단편들이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 펩티바디 (즉, 펩티드 결합 도메인을 포함하는 Fc 융합 분자)는 또 다른 적합한 항원 결합 분자들의 예이다.

[0111] 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 분자는 종양 세포 상의 항원에 결합한다. 일부 구체예들에서, 항원 결합 분자는 과다증식성 질병에 관련된 세포 상의 항원 또는 바이러스 또는 세균 항원에 결합한다. 특정 구체예들에서, 항원 결합 분자는 FLT3에 결합한다. 추가 구체예들에서, 항원 결합 분자는 항체 또는 하나 이상의 이의 상보성 결정 영역들 (CDRs)을 비롯한 이의 단편이다. 추가 구체예들에서, 항원 결합 분자는 단쇄 가변 단편 (scFv)이다.

[0112] 용어 항원 결합 분자의 "면역학적 기능성 단편" (또는 "단편")은 전장 사슬에 존재하는 아미노산들 중 최소한 일부가 없으나 여전히 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 항체의 일 부분 (해당 부분이 어떻게 획득되는지 또는 합성되는지와 무관)을 포함하는 항원 결합 분자 종들이다. 이러한 단편들은 주어진 에피토프들에 결합하기 위해 표적 항원에 결합하여 무손상 항체를 비롯한 다른 항원 결합 분자들과 경쟁할 수 있다는 점에서 생물학적으로 활성이다. 일부 구체예들에서, 상기 단편들은 중화 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 단편들은 FLT3의 활성을 차단 또는 감소시킬 수 있다. 한 양상에서, 이러한 단편은 전장 경쇄 또는 중쇄에 존재하는 최소한 하나의 CDR을 보유할 것이며, 그리고 일부 구체예들에서는 단일 중쇄 및/또는 경쇄 또는 이의 부분을 포함할 것이다. 이들 단편들은 재조합 DNA 기법으로 제조될 수 있거나, 무손상 항체를 비롯한, 항원 결합 분자들의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 제조될 수 있다.

[0113] 면역학적 기능성 면역글로불린 단편들에는, scFv 단편, Fab 단편 (Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 등), 하나 이상의 CDR, 디아바디 (경쇄 가변 도메인과 동일한 폴리펩티드 상의 중쇄 가변 도메인, 너무 짧아서 동일한 사슬 상의 2개 도메인들 사이를 페어링할 수 없는 짧은 펩티드 링커를 통해 연결됨), 도메인 항체, 및 단쇄 항체가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 이들 단편은 인간, 마우스, 래트, 낙타과 또는 토끼를 비롯한 임의의 포유류 출처로부터 유도될 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 해당 분야의 숙련된 기술자가 이해하는 바와 같이, 항원 결합 분자는 비-단백질 성분들을 포함할 수 있다.

[0114] 항원 결합 분자들의 변이체들, 예컨대, 각각 본 출원에 기재된 서열들의 아미노산 서열들과 최소한 70-80%, 80-85%, 85-90%, 90-95%, 95-97%, 97-99%, 또는 99% 이상 동일성을 가지는 가변 경쇄 및/또는 가변 중쇄 또한 본 발명의 범위에 속한다. 일부 경우에서, 이러한 분자들은 최소한 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄를 포함하는 반면, 다른 경우에서 변이체 형태들은 두 개의 동일한 경쇄 및 두 개의 동일한 중쇄 (또는 이의 하위부분들)를 내포한다. 숙련된 기술자는 널리 공지된 기법을 사용하여 본 출원에 제시된 항원 결합 분자들의 적합한 변이체들을 결정할 수 있을 것이다. 특정 구체예들에서, 해당 분야의 숙련된 기술자는 활성에 중요하다고 생각되지 않는 영역들을 표적함으로써 활성을 파괴시키지 않고 변화될 수 있는 분자의 적합한 구역들을 식별할 수 있다.

[0115] 특정 구체예들에서, 항원 결합 분자의 폴리펩티드 구조는, 각각 단클론 항체, 이중특이적 항체, 미니바디, 도메인 항체, 합성 항체 (종종 본 출원에서 "항체 모방체"로 지칭됨), 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 항체 융합체 (종종 본 출원에서 "항체 접합체"로 지칭됨), 및 이의 단편을 비롯한 항체에 기초하나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 구체예들에서, 항원 결합 분자는 아비머를 포함하거나 아비머로 구성된다.

[0116] 일부 구체예들에서, FLT3에 대한 항원 결합 분자는 단독으로 투여된다. 다른 구체예들에서, FLT3에 대한 항원 결합 분자는 CAR, TCR, 또는 다른 면역 세포의 부분으로서 투여된다. 이러한 면역 세포에서, FLT3에 대한 항

원 결합 분자는 동일한 프로모터 영역, 또는 별도의 프로모터의 제어하에 존재할 수 있다. 특정 구체예들에서, FLT3에 대한 단백질 물질 및/또는 항원 결합 분자를 인코딩하는 유전자는 별도의 벡터에 존재할 수 있다.

[0117] 본 발명은 또한 제약학적으로 허용가능한 희석제, 담체, 용해화제, 유화제, 보존제 및/또는 보조제와 함께 FLT3에 대한 항원 결합 분자를 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다. 특정 구체예들에서, 제약학적 조성물은 FLT3에 대한 둘 이상의 상이한 항원 결합 분자를 포함할 것이다. 특정 구체예들에서, 제약학적 조성물은 FLT3에 대한 둘 이상의 항원 결합 분자를 포함할 것이며, 이 때 FLT3에 대한 항원 결합 분자들은 둘 이상의 에피토프에 결합한다. 일부 구체예들에서, 다양한 항원 결합 분자들은 FLT3에 결합하기 위해 서로 경쟁하지 않을 것이다.

[0118] 다른 구체예들에서, 제약학적 조성물은 비경구 전달용으로, 흡입용으로, 또는 소화관을 통한 전달용으로, 가령, 경구용으로 선택될 수 있다. 이러한 제약학적으로 허용가능한 조성물의 제재화는 해당 분야의 숙련된 기술자의 능력 범위에 속한다. 특정 구체예들에서, 완충액은 조성물을 생리학적 pH로 또는 전형적으로 약 5 내지 약 8의 pH 범위에 속하는 약간 낮은 pH로 유지시키기 위해 사용된다. 특정 구체예들에서, 비경구 투여가 고려되는 경우, 치료 조성물은 또 다른 치료제와 함께 또는 없이 제약학적으로 허용가능한 비히클에서 FLT3에 대한 원하는 항원 결합 분자를 포함하는 무-발열원의, 비경구적으로 허용가능한 수용액의 형태로 존재할 수 있다. 특정 구체예들에서, 비경구 주사용 비히클은 무균 증류수이며 여기에서 FLT3에 대한 항원 결합 분자는, 최소한 하나의 추가 치료제와 함께 또는 치료제 없이, 적절히 보존된, 무균, 등장액으로서 체제화된다. 특정 구체예들에서, 상기 제제는 차후 데포 주사를 통해 전달될 수 있는 산물의 제어형 또는 지속형 방출을 제공할 수 있는 폴리머 화합물 (가령, 폴리락트산 또는 폴리글리콜산), 비드 또는 리포솜과 함께 원하는 분자 제형을 포함할 수 있다. 특정 구체예들에서, 원하는 분자를 도입시키기 위하여 이식가능한 약물 전달 장치가 사용될 수 있다.

[0119] 일부 구체예들에서, 항원 결합 분자는 진단 또는 확증 도구로서 사용된다. 항원 결합 분자는 샘플 및/또는 개체에 존재하는 FLT3의 양을 분석하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 진단 항원 결합 분자는 중화성이 아니다. 일부 구체예들에서, 본 출원에 개시된 항원 결합 분자는 FLT3 수준의 변화와 연관된 질병 또는 장애를 선별/진단하기 위하여 포유동물 조직 또는 세포 내 FLT3를 탐지하는 분석 키트 및/또는 방법에서 사용되거나 이에 제공된다. 상기 키트는 FLT3에 결합하는 항원 결합 분자와 함께, FLT3와 항원 결합 분자의 결합, 그리고 존재하는 경우, 선택적으로 FLT3 단백질 수준을 나타내는 수단을 포함한다.

[0120] 상기 항원 결합 분자는 또한 하기 정의 및 설명을 참고하여 이해될 것이다.

[0121] "Fc" 영역은 항체의 CH1 및 CH2 도메인을 포함하는 두 개의 중쇄 단편을 포함한다. 이러한 두 개의 중쇄 단편은 둘 이상의 이황화 결합에 의해 그리고 CH3 도메인들의 소수성 상호작용에 의해 함께 지지된다.

[0122] "Fab 단편"은 하나의 경쇄 및 하나의 중쇄의 CH1 및 가변 영역들을 포함한다. Fab 분자의 중쇄는 또 다른 중쇄 분자와 이황화 결합을 형성할 수 없다. "Fab'" 단편"은 하나의 경쇄 그리고, VH 도메인과 CH1 도메인 그리고 또한 CH1과 CH2 도메인들 사이의 영역을 내포하는 하나의 중쇄의 일 부분을 포함하므로, 두 개의 Fab' 단편들의 두 개의 중쇄들 사이에 사슬간 이황화 결합이 형성되어 F(ab')<sub>2</sub> 분자를 형성할 수 있다. "F(ab')<sub>2</sub> 단편"은 두 개의 경쇄 그리고 CH1과 CH2 도메인들 사이의 불변 영역의 일 부분을 내포하는 두 개의 중쇄를 내포하므로, 두 개의 중쇄들 간에 사슬간 이황화 결합이 형성된다. 그리하여 F(ab')<sub>2</sub> 단편은 두 개의 중쇄 간에 이황화 결합에 의해 함께 지지되는 두 개의 Fab' 단편으로 구성된다.

[0123] "Fv 영역"은 중쇄 및 경쇄 모두로부터의 가변 영역들을 포함하지만, 불변 영역은 없다.

[0124] "단쇄 가변 단편" ("scFv", "단쇄 항체"로도 명명됨)은 중쇄 및 경쇄 가변 영역들이 가요성 링커에 의해 연결되어 있어 단일 폴리펩티드 사슬을 형성하고 있는 Fv 분자를 지칭하며, 항원 결합 영역을 형성한다. 해당 내용 전문이 참고문헌으로 포함되는 PCT 출원 W088/01649 및 미국 특허 제 4,946,778 및 5,260,203를 참고하라.

[0125] "이가 항원 결합 분자"는 두 개의 항원 결합 부위를 포함한다. 일부 경우에서, 두 개의 결합 부위는 동일한 항원 특이성을 가진다. 이가 항원 결합 분자는 이중특이적일 수 있다. "다중특이적 항원 결합 분자"는 둘 이상의 항원 또는 에피토프를 표적하는 분자이다. "이중특이적," "이중-특이적" 또는 "이중기능성" 항원 결합 분자는 각각 두 개의 상이한 항원 결합 부위를 가지는 하이브리드 항원 결합 분자 또는 항체이다. 이중특이적 항원 결합 분자의 두 개의 결합 부위들은 동일하거나 상이한 단백질 표적들 상에 존재할 수 있는 두 개의 상이한 에피토프들에 결합할 것이다.



- [0126] 항원 결합 분자는 해리 상수 ( $K_d$ )가  $\sim 1 \times 10^{-7}$  M일 때 표적 항원에 "특이적으로 결합"하는 것으로 한다. 항원 결합 분자는  $K_d$ 가  $1-5 \times 10^{-9}$  M일 때 "높은 친화성"으로, 그리고  $K_d$ 가  $1-5 \times 10^{-10}$  M일 때 "매우 높은 친화성"으로 항원에 특이적으로 결합한다. 한 구체예에서, 항원 결합 분자는  $10^{-9}$  M의  $K_d$ 를 가진다. 한 구체예에서, 오프-속도는  $< 1 \times 10^{-5}$ 이다. 다른 구체예들에서, 항원 결합 분자는 약  $10^{-7}$  M 내지  $10^{-13}$  M의  $K_d$ 로 인간 FLT3에 결합할 것이며, 또 다른 구체예에서 항원 결합 분자는  $1.0-5 \times 10^{-10}$ 의  $K_d$ 로 결합할 것이다.
- [0127] 항원 결합 분자는 제 2 표적에 결합하는 것보다 강하게 한 표적에 결합할 때 "선택적"이라고 한다.
- [0128] 용어 "항체"는 표적 항원에 특이적으로 결합하기 위해 무손상 항체와 경쟁할 수 있는 임의의 아이소형의 무손상 면역글로불린, 또는 이의 단편을 지칭하며, 예를 들어, 키메라, 인간화, 완전 인간, 및 이중특이적 항체를 포함한다. "항체"는 본 출원에 정의된 항원 결합 분자 종들이다. 무손상 항체는 일반적으로 최소한 두 개의 전장 중쇄 및 두 개의 전장 경쇄들을 포함할 것이나, 일부 경우에서 보다 적은 수의 사슬들, 가령, 오직 중쇄들만을 포함할 수 있는 낙타과에서 자연적으로 발견되는 항체를 포함할 수 있다. 항체는 오직 단일 출처로부터 유도될 수 있고, 또는 키메라일 수 있다, 즉, 항체의 상이한 부분들이 하기 상세히 설명되는 것과 같이 두 개의 상이한 항체로부터 유도될 수 있다. 항원 결합 분자, 항체, 또는 결합 단편은 재조합 DNA 기법에 의해, 또는 무손상 항체의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 하이브리도마로 생성될 수 있다. 달리 언급이 없는 한, 용어 "항체"는, 두 개의 전장 중쇄 및 두 개의 전장 경쇄를 포함하는 항체 이외에도, 이의 유도체, 변이체, 단편 및 mutein을 포함하며, 이의 예는 하기 설명된다. 더욱이, 명확히 제외시키지 않는 한, 항체는 각각 단클론 항체, 이중특이적 항체, 미니바디, 도메인 항체, 합성 항체 (종종 본 출원에서 "항체 모방체"로 지칭됨), 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 항체 융합체 (종종 본 출원에서 "항체 접합체"로 지칭됨) 및 이의 단편을 포함한다.
- [0129] 가변 영역은 통상적으로 3개의 초가변 영역들 (즉, "CDRs")에 의해 결합되는 비교적 보존된 프레임워크 영역 (FR)과 동일한 일반 구조를 나타낸다. 각 쌍의 두 개의 사슬들의 CDR들은 통상적으로 프레임워크 영역들에 의해 정렬되고, 특이적 에피토프에 결합할 수 있게 한다. N-말단으로부터 C-말단으로, 경쇄 및 중쇄 가변 영역들 모두는 통상적으로 도메인 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다. 관례상, 중쇄의 CDR 영역들은 전형적으로 HC CDR1, CDR2, 및 CDR3으로 지칭된다. 경쇄의 CDR 영역들은 전형적으로 LC CDR1, CDR2, 및 CDR3으로 지칭된다. 각 도메인에 대한 아미노산들의 할당은 통상적으로 카뎀 (Seqs of Proteins of Immunological Interest (NIH, Bethesda, MD (1987 and 1991)), 또는 코티아 (J. Mol. Biol., 196:901-917 (1987); Chothia *et al.*, Nature, 342:878-883 (1989))의 정의에 따른다. 다양한 분석 방법들을 사용하여, 카뎀 또는 코티아 뿐만 아니라, AbM 정의를 비롯한, CDR 영역들을 식별 또는 예측 할 수 있다.
- [0130] 용어 "경쇄"는 결합 특이성을 부여하기에 충분한 가변 영역 서열을 가지는 전장 경쇄 및 이의 단편을 포함한다. 전장 경쇄는 가변 영역 도메인,  $V_L$ , 및 불변 영역 도메인,  $C_L$ 을 포함한다. 경쇄의 가변 영역 도메인은 폴리펩티드의 아미노-말단에 존재한다. 경쇄들은 카파 사슬들 및 람다 사슬들을 포함한다.
- [0131] 용어 "중쇄"는 결합 특이성을 부여하기에 충분한 가변 영역 서열을 가지는 전장 중쇄 및 이의 단편을 포함한다. 전장 중쇄는 가변 영역 도메인,  $V_H$ , 및 세 개의 불변 영역 도메인, CH1, CH2, 및 CH3를 포함한다.  $V_H$  도메인은 폴리펩티드의 아미노-말단에 존재하고,  $C_H$  도메인들은 카르복실-말단에 존재하며, CH3는 폴리펩티드의 카르복실-말단에 가장 근접하다. 중쇄는 IgG (IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 아형 포함), IgA (IgA1 및 IgA2 아형 포함), IgM 및 IgE를 비롯한 임의의 아이소형일 수 있다.
- [0132] 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체의 경쇄 및/또는 중쇄의 일 부분을 지칭하는데, 통상적으로 대략 중쇄에서 아미노-말단의 120 내지 130개 아미노산 그리고 경쇄에서 약 100 내지 110개 아미노 말단 아미노산을 포함한다. 항체의 가변 영역은 통상적으로 특정 항체의 그 표적에 대한 특이성을 결정한다.
- [0133] 변이성은 항체의 가변 도메인들 전체에 걸쳐 고르게 분포되는 것은 아니며; 중쇄 및 경쇄 가변 영역들 각각의 하위-도메인들에 집중되어 있다. 이러한 하위도메인들을 "초가변 영역" 또는 "상보성 결정 영역" (CDRs)이라 부른다. 가변 도메인들의 더욱 보존되는 (즉, 비-초가변) 부분들을 "프레임워크" 영역 (FRM 또는 FR)이라 부르며 삼차원 공간에서 여섯 개의 CDR들에 대한 스캐폴드를 제공하여 항원-결합 표면을 형성한다. 자연 발생 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인들은 각각 네 개의 FRM 영역들 (FR1, FR2, FR3, 및 FR4)을 포함하는데, 이들은 대부분  $\beta$ -쉬

트 입체구조를 채택하고, 세 개의 추가변 영역들에 의해 연결되어 있으며,  $\beta$ -스위트 구조를 연결하는, 그리고 일부 경우  $\beta$ -스위트 구조의 일부를 형성하는 루프를 형성한다. 각 사슬의 추가변 영역들은 FRM에 의해 다른 사슬의 추가변 영역들과 근접하게 함께 지지되며, 항원-결합 부위의 형성에 기여한다 (Kabat et al., loc. cit. 참조).

[0134] 용어 "CDR", 및 이의 복수형 "CDRs"은, 상보성 결정 영역을 지칭하는데, 세 개의 상보성 결정 영역은 경쇄 가변 영역의 결합 특성을 구성하고 (CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3) 세 개는 중쇄 가변 영역의 결합 특성을 구성한다 (CDRH1, CDR-H2 및 CDR-H3). CDRs은 항원과 항체의 특이적 상호작용을 담당하는 대부분의 잔기들을 내포하므로, 항체 분자의 기능적 활성화에 기여하며: 항원 특이성의 주요 결정인자이다.

[0135] 정확한 정의상의 CDR 경계 및 길이는 상이한 분류 및 넘버링 체계에 따라 달라질 수 있다. 그러므로 CDRs은 카바트, 코티아, 접촉 또는 본 출원에 기재된 넘버링 체계를 비롯한 임의의 다른 경계 정의에 의해 지칭될 수 있다. 상이한 경계에도 불구하고, 이들 체계 각각은 무엇이 가변 서열들 내부의 소위 "추가변 영역들"을 구성하는지에 있어서 어느 정도의 중복을 가진다. 그러므로 이러한 체계들에 따른 CDR 정의들은 인접한 프레임워크 영역들에 대한 경계 영역 및 길이가 상이할 수 있다. 예를 들면 카바트 (중간 서열 변이성에 근거한 접근 방법), 코티아 (항원-항체 복합체의 결정학 연구에 근거한 접근 방법), 및/또는 맥칼럼(MacCallum)의 문헌들 (Kabat et al., loc. cit.; Chothia et al., J. Mol. Biol., 1987, 196: 901-917; 및 MacCallum et al., J. Mol. Biol., 1996, 262: 732)을 참고하라. 또 다른 항원 결합 부위 특성화 기준은 Oxford Molecular사 AbM 항체 모델링 소프트웨어가 사용하는 AbM 정의이다. 예컨대, 항체 가변 도메인들의 단백질 서열 및 구조 분석을 참고하라. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). 두 개의 잔기 식별 기법들이 동일한 영역들은 아니지만 중복되는 영역들을 정의하는 한, 이들을 조합하여 하이브리드 CDR을 정의할 수 있다. 그러나, 소위 카바트 체계에 따른 넘버링이 선호된다.

[0136] 통상적으로, CDRs은 정준 구조 (canonical structure)로서 분류될 수 있는 루프 구조를 형성한다. 용어 "정준 구조"는 항원 결합 (CDR) 루프에 의해 채택되는 주요 사슬 입체구조를 지칭한다. 비교 구조 연구로부터, 여섯 개의 항원 결합 루프들 중 다섯 개는 가능한 입체구조들 중 오직 제한된 레퍼토리만을 가지는 것으로 밝혀졌다. 각각의 정준 구조는 폴리펩티드 골격의 꼬임 각도로 특징될 수 있다. 그러므로 항체들 사이의 대응하는 루프들은 대부분의 루프 부분들에서 높은 아미노산 서열 변이성에도 불구하고 매우 유사한 삼차원 구조를 가진다 (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol., 1987, 196: 901; Chothia et al., Nature, 1989, 342: 877; Martin and Thornton, J. Mol. Biol., 1996, 263: 800). 더욱이, 채택된 루프 구조와 이를 둘러싼 아미노산 서열들 사이의 관계가 존재한다. 특정한 정준 클래스의 입체구조는 루프 내부, 뿐만 아니라 보존되는 프레임워크 (즉, 루프 외부) 내부의 주요 위치들에 존재하는 아미노산 잔기와 루프의 길이에 의해 결정된다. 그러므로 특정한 정준 분류는 이들 주요 아미노산 잔기의 존재에 기초하여 지정될 수 있다.

[0137] 용어 "정준 구조"는 또한, 예를 들면, 카바트 목록으로 작성한 (Kabat et al., loc. cit.) 항체의 선형 서열에 관한 고려사항을 포함할 수 있다. 카바트 넘버링법 (체계)은 항체 가변 도메인의 아미노산 잔기를 일관된 방식으로 넘버링하기 위하여 널리 채택되는 표준이며 본 출원의 다른 부분에서 언급된 바와 같이 본 발명에서 적용되는 선호되는 방법이다. 항체의 정준 구조를 결정하기 위해 또 다른 구조적 고려사항들을 또한 사용할 수 있다. 예를 들면, 카바트 넘버링에 의해 완전히 반영되지 않는 이러한 차이점들은 코티아 등의 넘버링 체계로 설명될 수 있고 및/또는 그 외 다른 기법들, 예를 들면, 결정학 그리고 이차원 또는 삼차원 컴퓨터처리 모델링에 의해 나타낼 수 있다. 따라서, 주어진 항체 서열을 정준 분류에 넣을 수 있으며, 이는 다른 것들 중에서도, (예컨대, 라이브리리에 다양한 정준 구조들을 포함시키고자 하는 필요성에 근거하여) 적절한 세시(chassis) 서열들을 식별할 수 있게 한다. 항체 구조의 정준 양상들을 해석하기 위한 항체 아미노산 서열의 카바트 넘버링과 Chothia et al., loc. cit.에 기재된 구조적 고려사항들 그리고 이들의 복잡성은 문헌에 설명되어 있다. 상이한 면역글로불린 클래스의 하부단위 구조 및 삼차원 입체구조들은 해당 분야에 널리 공지되어 있다. 항체 구조 평가에 관해, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, eds. Harlow et al., 1988을 참고하라.

[0138] 경쇄의 CDR3 그리고, 특히, 중쇄의 CDR3는 경쇄 및 중쇄 가변 영역들 내부에서 항원 결합에 있어서 가장 중요한 결정인자들을 구성할 수 있다. 일부 항체 구조체들에서, 중쇄 CDR3는 항원과 항체 사이의 주요 접촉 영역을 구성하는 것으로 보인다. 항체의 결합 성질을 변화시키기 위해 또는 어떤 잔기들이 항원의 결합에 기여하는지를 결정하기 위해 CDR3만이 변화하는 시험관 내 선발 체계가 사용될 수 있다. 그러므로, CDR3는 통상적으로 항체-결합 부위 내에서 분자 다양성의 가장 큰 원인이다. 예를 들면, H3는, 두 개의 아미노산 잔기만큼 짧거나 또는 26개 이상의 아미노산일 수 있다.

- [0139] 용어 "중화"는 리간드에 결합하여 해당 리간드의 생물학적 효과를 저해 또는 감소시키는 항원 결합 분자, scFv, 또는 항체 각각을 지칭한다. 이는, 예를 들면, 해당 리간드 상의 결합 부위를 직접 차단함으로써 또는 해당 리간드에 결합하여 간접적 수단을 통해 리간드의 결합 능력을 변화(가령, 리간드에서 구조상 또는 에너지상의 변화)시킴으로써 이루어질 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 용어는 결합되는 단백질이 생물학적 기능을 수행하지 못하게 하는 항원 결합 분자를 지칭할 수도 있다.
- [0140] 용어 "표적" 또는 "항원"은 항원 결합 분자에 의해 결합될 수 있는 분자 또는 분자의 일 부분을 지칭한다. 특정 구체예들에서, 표적은 하나 이상의 에피토프들을 가질 수 있다.
- [0141] 용어 "경쟁하다"는, 동일한 에피토프에 대하여 경쟁하는 항원 결합 분자들에 관한 내용에서 사용될 때, 항원 결합 분자들 사이의 경쟁을 의미하며, 이는 테스트하는 항원 결합 분자 (예컨대, 항체 또는 이의 면역학적 기능성 단편)가 참조 항원 결합 분자의 항원에 대한 특이적 결합을 저해 또는 억제 (예컨대, 감소)시키는지를 분석하여 결정된다. 예를 들면, 다음과 같은 수많은 유형의 경쟁적 결합 분석법을 사용하여 하나의 항원 결합 분자가 또 다른 분자와 경쟁하는지 여부를 결정할 수 있다: 고체상 직접 또는 간접 방사면역분석법 (RIA), 고체상 직접 또는 간접 효소면역분석법 (EIA), 샌드위치 경쟁 분석법 (Stahli *et al.*, 1983, *Methods in Enzymology* 9:242-253); 고체상 직접 비오틴-아비딘 EIA (Kirkland *et al.*, 1986, *J. Immunol.* 137:3614-3619), 고체상 직접 표지 분석법, 고체상 직접 표지 샌드위치 분석법 (Harlow and Lane, 1988, *항체, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press); 1-125 표지를 이용한 고체상 직접 표지 RIA (Morel *et al.*, 1988, *Molec. Immunol.* 25:7-15); 고체상 직접 비오틴-아비딘 EIA (Cheung, *et al.*, 1990, *Virology* 176:546-552); 및 직접 표지 RIA (Moldenhauer *et al.*, 1990, *Scand. J. Immunol.* 32:77-82). 용어 "에피토프"는 항원 결합 분자, 가령, 본 발명의 scFv, 항체, 또는 면역 세포가 결합할 수 있는 임의의 결정인자를 포함한다. 에피토프는 해당 항원을 표적하는 항원 결합 분자에 의해 결합되는 항원 영역이며, 항원이 단백질인 경우, 그 항원 결합 분자에 직접 접촉하는 특정 아미노산들을 포함한다.
- [0142] 본 출원에서 사용되는 용어 "표지" 또는 "표지된"은 예컨대, 방사능표지 아미노산을 도입시킴에 의한 또는 표지된 아비딘(예컨대, 광학 또는 열량측정법으로 탐지될 수 있는 형광 마커 또는 효소 활성을 내포하는 스트렙타비딘)에 의해 탐지될 수 있는 비오틴 모이어티의 폴리펩티드에 부착시킴에 의한, 탐지가능한 마커의 도입을 지칭한다. 특정 구체예들에서, 표지 또는 마커는 또한 치료제일 수 있다. 폴리펩티드 및 당단백질들을 표지하는 다양한 방법들은 해당 분야에 공지이며 이들이 사용될 수 있다.
- [0143] 본 발명에 따르면, 온-오프 또는 다른 형태의 제어 스위치 기술들이 본 출원에 포함될 수 있다. 이러한 기술들은 이량체화 도메인을 그리고 이러한 도메인 이량체화의 선택적 활성인자 사용을 이용할 수 있다. 이러한 기술들은, 예컨대, 특정 세포들에서 FKBP/Rapalog 이량체화 시스템을 이용하는 Wu *et al.*, *Science* 2014 350 (6258) 에 기재된 기술들을 포함하며, 상기 문헌의 내용 전문은 본 출원에 참고문헌으로 포함된다. 또 다른 이량체화 기술은, 예컨대, Fegan *et al.* *Chem. Rev.* 2010, 110, 3315-3336, 그리고 미국 특허 제 5,830,462; 5,834,266; 5,869,337; 및 6,165,787호에 기재되어 있으며, 이 문헌들의 내용 전문 또한 본 출원에 참고문헌으로 포함된다. 또 다른 이량체화 쌍은 사이클로스포린-A/사이클로필린, 수용체, 에스트로젠/에스트로젠 수용체 (선택적으로 타목시펜 사용), 글루코코르티코이드/글루코코르티코이드 수용체, 테트라사이클린/테트라사이클린 수용체, 비타민 D/비타민 D 수용체를 포함할 수 있다. 이량체화 기술의 추가 예들은 예컨대, WO 2014/127261, WO 2015/090229, US 2014/0286987, US 2015/0266973, US 2016/0046700, 미국 특허 제 8,486,693, US 2014/0171649, 및 US 2012/0130076에서 찾을 수 있으며, 이 문헌들의 내용 전문은 본 출원에 또한 참고문헌으로 포함된다.
- [0144] **치료 방법**
- [0145] 입양 면역요법을 이용하여, 고유 T 세포들은 (i) 환자로부터 제거되고, (ii) 최소한 하나의 종양 항원에 결합하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현시키도록 유전자 조작되어 (iii) *생체외에서* 보다 큰 유전자조작된 T 세포 모집단으로 확장되어 (iv) 환자에 재도입될 수 있다. 예컨대, 미국 특허 제 7,741,465, 및 6,319,494, Eshhar *et al.* (*Cancer Immunol.*, 상기와 같음); Krause *et al.* (상기와 같음); Finney *et al.* (상기와 같음)를 참고하라. 유전자조작된 T 세포들을 환자에게 재도입한 후, 이들은 종양 항원을 발현하는 세포들에 대한 면역 반응을 매개한다. 예컨대, Krause *et al.*, *J. Exp. Med.*, Volume 188, No. 4, 1998 (619-626)을 참고하라. 이러한 면역 반응은 T 세포들에 의한 IL-2 및 다른 사이토카인의 분비, 종양 항원을 인식하는 T 세포들의 클론 확장, 및 표적-양성 세포들의 T 세포-매개된 특이적 사멸을 포함한다. Hombach *et al.*, *Journal of Immun.* 167: 6123-6131 (2001)을 참고하라.



- [0146] 그러므로 일부 양상들에서, 본 발명은 필요로 하는 환자에게 본 출원에 개시된 유효량의 최소한 하나의 단리된 항원 결합 분자, CAR, 또는 TCR을 투여하는 것을 포함하는, 환자의 바람직하지 않은 및/또는 상승된 FLT3 수준과 연관된 병태의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.
- [0147] 암을 비롯한 질병 또는 장애의 치료 방법이 제공된다. 일부 구체예들에서, 본 발명은 본 출원의 유효량의 유전자조작된 면역 세포들을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 T 세포-매개 면역 반응을 생성하는 것에 관한 것이다. 일부 구체예들에서, T 세포-매개 면역 반응은 표적 세포 또는 세포들에 대하여 지시된다. 일부 구체예들에서, 유전자조작된 면역 세포는 키메라 항원 수용체 (CAR), 또는 T 세포 수용체 (TCR)를 포함한다. 일부 구체예들에서, 표적 세포는 종양 세포이다. 일부 양상들에서, 본 발명은 필요로 하는 개체에게 본 출원에 기재된 유효량의 최소한 하나의 단리된 항원 결합 분자를 투여하는 것을 포함하는 암 치료 또는 예방 방법을 포함한다. 일부 양상들에서, 본 발명은 필요로 하는 개체에게 유효량의 최소한 하나의 면역 세포를 투여하는 것을 포함하는, 암 치료 또는 예방 방법을 포함하며, 이 때 면역 세포는 본 출원에 기재된 최소한 하나의 키메라 항원 수용체, T 세포 수용체, 및/또는 단리된 항원 결합 분자를 포함한다.
- [0148] 일부 양상들에서, 본 발명은 본 출원에 기재된 최소한 하나의 항원 결합 분자 및 제약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 제약학적 조성물을 포함한다. 일부 구체예들에서, 제약학적 조성물은 또한 추가 활성물질을 포함한다.
- [0149] 본 발명의 항원 결합 분자, CARs, TCRs, 면역 세포, 등은 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수단핵구 백혈병 (CMML), 소아 골수단핵구 백혈병, 비정형 만성 골수성 백혈병, 급성 전골수세포 백혈병 (APL), 급성 단핵모구 백혈병, 급성 적혈구 백혈병, 급성 거대핵모구 백혈병, 골수형성이상 증후군 (MDS), 골수증식 질환, 골수성 신생물, 골수성 육종), 또는 이의 조합을 포함하는 골수성 질병을 치료하기 위하여 사용될 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 또 다른 질병들은 염증성 및/또는 자가면역 질병, 가령, 류마티스성 관절염, 건선, 알러지, 천식, 크론병, IBD, IBS, 섬유근통증후군, 비만세포증, 및 셀리악 병을 포함한다.
- [0150]  $CAR^+$  /  $CAR-T^+$  /  $TCR^+$  세포들에 관한 목표 용량은 바람직하게는  $1 \times 10^6 - 2 \times 10^{10}$  개 세포/kg 범위, 보다 바람직하게는  $2 \times 10^6$  개 세포/kg일 수 있음이 이해될 것이다. 특정 개체들에 대해 이러한 범위 이상 및 이하의 용량들이 적절할 수 있으며 적절한 용량 수준은 필요에 따라 건강관리 제공자에 의해 결정될 수 있음이 이해될 것이다. 추가적으로, 다회 용량의 세포들이 본 발명에 따라 제공될 수 있다.
- [0151] 본 발명의 유전자조작된 세포를 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체의 종양 크기 감소 방법 또한 제공되며, 이 때 상기 세포는 종양 상의 항원에 결합하는 항원 결합 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체, T 세포 수용체, 또는 키메라 항원 수용체에 기초한 T 세포 수용체를 포함한다. 일부 구체예들에서, 개체는 고형 종양, 또는 혈액암, 가령, 림프종 또는 백혈병을 가진다. 일부 구체예들에서, 유전자조작된 세포는 종양층으로 전달된다. 일부 구체예들에서, 암은 개체의 골수에 존재한다.
- [0152] 일부 구체예들에서, 유전자조작된 세포들은 자가 T 세포들이다. 일부 구체예들에서, 유전자조작된 세포는 동종 이계 T 세포들이다. 일부 구체예들에서, 유전자조작된 세포는 이종 T 세포들이다. 일부 구체예들에서, 본 출원의 유전자조작된 세포들은 *생체내에서* 형질감염 또는 형질도입된다. 다른 구체예들에서, 유전자조작된 세포들은 *생체외에서* 형질감염 또는 형질도입된다.
- [0153] 상기 방법은 하나 이상의 화학치료제를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 특정 구체예들에서, 화학치료제는 림프구제거 (전처리) 화학치료제이다. 유익한 관련 생물마커와 함께 유익한 전처리 치료 요법은 미국 특허 출원 62/262,143 및 62/167,750에 기재되어 있으며, 이들의 전문은 본 출원에 참고문헌으로 포함된다. 이들은, *예컨대*, 특정된 유익 용량의 사이클로포스파미드 ( $200 \text{ mg/m}^2/\text{일}$  내지  $2000 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ ) 및 특정된 용량의 플루다라빈 ( $20 \text{ mg/m}^2/\text{일}$  내지  $900 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ )을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 T 세포 치료법을 필요로 하는 환자의 처치 (conditioning) 방법을 기재한다. 바람직한 용량 요법은 치료적 유효량의 유전자조작된 T 세포들을 환자에게 투여하기에 앞서 3일 동안 약  $500 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 사이클로포스파미드 및 약  $60 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 플루다라빈을 환자에게 매일 투여하는 것을 포함하는 환자 치료를 포함한다.
- [0154] 다른 구체예들에서, 항원 결합 분자, 형질도입된 (또는 달리 유전자조작된) 세포들 (가령, CARs 또는 TCRs), 및 화학치료제는 개체의 질병 또는 병태를 치료하는 유효량으로 각각 투여된다.

[0155] 특정 구체예들에서, 본 출원에 개시된 CAR-발현 면역 작용체 세포들을 포함하는 조성물은 임의의 수의 화학치료제와 함께 투여될 수 있다. 화학치료제의 예에는, 알킬화제, 가령, 티오테파 및 사이클로포스파미드 (CYTOXAN<sup>TM</sup>); 알킬 설포네이트, 가령, 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 가령, 벤조도파, 카르보쿰, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포라미드, 트라이에틸렌티오포스파오라미드 및 트라이메틸올로멜라민 리즘을 비롯한 에틸렌이민 및 메틸라멜라민; 질소 머스터드, 가령, 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스터드; 니트로소우레아, 가령, 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항바이오틱스, 가령, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우쓰라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 칼리케아미신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포토피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사제, 가령, 메토크세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체, 가령, 데노프테린, 메토크세이트, 프테로프테린, 트라이메토크세이트; 퓨린 유사체, 가령, 플루다라빈, 6-메르캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 가령, 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 이타라빈, 다이데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘, 5-FU; 안드로겐, 가령, 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피토스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항-항-아드레날제, 가령, 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충제, 가령, 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글라이코사이드; 아미노레블린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 다이아지쿠온; 엘포르미딘; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; PSK<sup>®</sup>; 라족산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트라이아지쿠온; 2, 2', 2''-트라이클로로트라이에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노사이드 ("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예컨대, 파클리탁셀 (TAXOL<sup>TM</sup>, Bristol-Myers Squibb) 및 독세탁셀 (TAXOTERE<sup>®</sup>, Rhone-Poulenc Rorer); 클로람부실; 겐시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토피린; 메토크세이트; 백금 유사체, 가령, 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포시드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS2000; 다이플루오로메틸로미틴 (DMFO); 레티노산 유도체, 가령, Targretin<sup>TM</sup> (백사로텐), Panretin<sup>TM</sup>, (알리트레티노인); ONTAK<sup>TM</sup> (테니류킨 디프티톡스); 에스페라미신; 카페시타빈; 및 상기 임의의 제약학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체가 포함된다. 이러한 정의에는 또한 종양에 대한 호르몬 작용을 조절 또는 억제하는 작용을 하는 항-호르몬 제제, 가령, 예를 들면 타목시펜, 탈록시펜, 아로마타제 억제 4(5)-이미다졸, 4-하이드록시타목시펜, 트라이옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 토레미펜 (Fareston)을 비롯한 항-에스트로겐제; 및 항-안드로겐제, 가령, 플루타미드, 닐루타미드, 바이칼루타미드, 류프롤라이드, 및 고세렐린; 및 상기 임의의 제약학적으로 허용가능한 염, 산, 또는 유도체가 포함된다. 적절한 경우 화학치료제들의 조합 또한 투여되며, CHOP, 즉, 사이클로포스파미드 (Cytosan<sup>®</sup>), 독소루비신 (하이드록시독소루비신), 빈크리스틴 (Oncovin<sup>®</sup>), 및 프레드니손이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0156] 일부 구체예들에서, 화학치료제는 동시에 또는 유전자조작된 세포 또는 핵산의 투여 후 1주 이내에 투여된다. 다른 구체예들에서, 화학치료제는 유전자조작된 세포 또는 핵산 투여 후 1 내지 4주 또는 1주 내지 1개월, 1주 내지 2개월, 1주 내지 3개월, 1주 내지 6개월, 1주 내지 9개월, 또는 1주 내지 12개월에 투여된다. 다른 구체예들에서, 화학치료제는 최소한 세포 또는 핵산 투여 1개월 전에 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 둘 이상의 화학치료제들을 투여하는 것을 또한 포함한다.

[0157] 본 출원에 기재된 조성물과 함께 다양한 추가 치료제들이 사용될 수 있다. 예를 들면, 잠재적으로 유용한 추가 치료제들에는 PD-1 억제제들, 가령, 니볼루맵 (Opdivo<sup>®</sup>), 램브롤리주맵(Keytruda<sup>®</sup>), 램브롤리주맵, 피딜리주맵, 및 아테졸리주맵이 포함된다.

[0158] 본 발명과 조합하여 사용하기에 적합한 추가 치료제들에는, 이브루티닙 (Imbruvica<sup>®</sup>), 오파투무맵 (Arzerra<sup>®</sup>),

리투시맵 (Rituxan<sup>®</sup>), 베바시주맵 (Avastin<sup>®</sup>), 트라스투주맵 (Herceptin<sup>®</sup>), 트라스투주맵 엠탄신 (KADCYLA<sup>®</sup>), 이마티닙 (Gleevec<sup>®</sup>), 세룩시맵 (Erbix<sup>®</sup>), 파니투무맵 (Vectibix<sup>®</sup>), 카툼악소맵, 이브리투모맵, 오파투무맵, 토시투모맵, 브렌텍시맵, 알렘투주맵, 겐투주맵, 에블로티닙, 게피티닙, 반데타닙, 아파티닙, 라파티닙, 네라티닙, 악시티닙, 마시티닙, 파조파닙, 수니티닙, 소라페닙, 토세라닙, 레스타우르티닙, 악시티닙, 세디라닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 파조파닙, 레고라페닙, 세막사닙, 소라페닙, 수니티닙, 티보자닙, 토세라닙, 반데타닙, 엔트렉티닙, 카보잔티닙, 이마티닙, 다사티닙, 닐로티닙, 포나티닙, 라도티닙, 보수티닙, 레스타우르티닙, 룩솔리티닙, 파크리티닙, 코비메티닙, 셀루메티닙, 트라메티닙, 비니메티닙, 알렉티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 아플리베르셉트, 아디포티드, 테니류킨 디프티톡스, mTOR 억제제, 가령, 에베롤리무스 및 템시롤리무스, 헤지호그 억제제, 가령, 소니데길 및 비스모데길, CDK 억제제, 가령, CDK 억제제 (팔보시클립)이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0159] 추가 구체예들에서, CAR-내포 면역을 포함하는 조성물은 항염증제와 함께 투여될 수 있다. 항염증제 또는 약물에는, 스테로이드 및 글루코코르티코이드 (베타메타손, 부테소니드, 텍사메타손, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손, 트라이암시놀론 포함), 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 메토타렉세이트, 설파살라진, 레플루노미드, 항-TNF 약제, 사이클로포스파미드 및 마이코페놀레이트를 포함하는 비스테로이드 항염증 약물 (NSAIDS)이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 예시적인 NSAID에는 이부프로펜, 나프록센, 나프록센 소듐, Cox-2 억제제, 및 시알릴레이트가 포함된다. 예시적인 진통제에는 아세트아미노펜, 옥시코돈, 트라마돌 또는 프로폭시펜 하이드로클로라이드가 포함된다. 예시적인 글루코코르티코이드에는 코르티손, 텍사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 또는 프레드니손이 포함된다. 예시적인 생물학적 반응 변형체들에는 세포 표면 마커에 대하여 지시되는 분자들 (예컨대, CD4, CD5, 등), 사이토카인 억제제, 가령, TNF 길항제 (예컨대, 에타네르셉트 (ENBREL<sup>®</sup>), 아달리무맵 (HUMIRA<sup>®</sup>) 및 인플릭시맵 (REMICADE<sup>®</sup>), 케모카인 억제제 및 부착 분자 억제제가 포함된다. 생물학적 반응 변형체들에는 단클론 항체들, 뿐만 아니라 분자의 재조합 형태들이 포함된다. 예시적인 DMARD에는 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 메토타렉세이트, 페니실라민, 레플루노미드, 설파살라진, 하이드록시클로로퀸, 금 (경구 (오라노핀) 및 근육내) 및 미노사이클린이 포함된다.

[0160] 특정 구체예들에서, 본 출원에 기재된 조성물은 사이토카인과 함께 투여된다. 본 출원에서 사용되는 "사이토카인"은 세포간 매개자로서 또 다른 세포에 작용하는 하나의 세포 모집단에 의해 방출되는 단백질들을 지칭하고자 한다. 사이토카인들의 예들은 림포카인, 모노카인, 및 종래의 폴리펩티드 호르몬이다. 사이토카인들 중에서도 성장 호르몬, 가령, 인간 성장 호르몬, N-메티오닐 인간 성장 호르몬, 및 소 성장 호르몬; 부갑상선 호르몬; 티록신; 인슐린; 프로인슐린; 킬락신; 프로킬락신; 당단백질 호르몬, 가령, 난포 자극 호르몬 (FSH), 갑상샘 자극 호르몬 (TSH), 및 황체 호르몬 (LH); 간 성장 인자 (HGF); 섬유모세포 성장 인자 (FGF); 프로락틴; 태반 젖샘 자극 호르몬; 물리관-억제 물질; 마우스 생식샘자극호르몬-연관 펩티드; 인히빈; 액티빈; 혈관 내피 성장 인자; 인테그린; 트롬보포이에틴 (TPO); 신경 성장 인자 (NGFs), 가령, NGF-베타; 혈소판-성장 인자; 전환 성장 인자 (TGFs), 가령, TGF-알파 및 TGF-베타; 인슐린-유사 성장 인자-I 및 -II; 에리트로포이에틴 (EPO); 골유도 인자; 인터페론, 가령, 인터페론-알파, 베타, 및 -감마; 집락 자극 인자 (CSFs), 가령, 대식세포-CSF (M-CSF); 과립구-대식세포-CSF (GM-CSF); 및 과립구-CSF (G-CSF); 인터루킨 (ILs), 가령, IL-1, IL-1알파, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12; IL-15, 종양 괴사 인자, 가령, TNF-알파 또는 TNF-베타; 및 LIF 및 키트 리간드 (KL)를 포함하는 다른 폴리펩티드 인자들이 포함된다. 본 출원에서 사용되는 용어 사이토카인은 천연 원료 또는 재조합 세포 배양물로부터 얻은 단백질, 그리고 고유 서열 사이토카인들의 생물학적 활성 균등물을 포함한다.

[0161] 일부 양상들에서, 본 발명은 100 pM 보다 작은  $K_d$ 로 FLT3에 결합하는 항원 결합 분자를 포함한다. 일부 구체예들에서, 항원 결합 분자는 10 pM 보다 작은  $K_d$ 로 FLT3에 결합한다. 다른 구체예들에서, 항원 결합 분자는 5 pM 미만의  $K_d$ 로 결합한다.

#### [0162] 제조 방법

[0163] 공지된 다양한 기술들이 본 발명에 따른 폴리뉴클레오타이드, 폴리펩티드, 벡터, 항원 결합 분자, 면역 세포, 조성물 등을 제조함에 이용될 수 있다.

[0164] 본 출원에 기재된 면역 세포의 시험관내 조작 또는 유전자 변형에 앞서, 세포들을 개체로부터 얻을 수 있다.

일부 구체예들에서, 면역 세포는 T 세포들을 포함한다. T 세포들은 말초 혈액 단핵 세포 (PBMCs), 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염, 복수, 흉막 삼출, 비장 조직, 및 종양 부위의 조직을 비롯한 수많은 출처들로부터 얻을 수 있다. 특정 구체예들에서, 개체로부터 수집한 혈액 단위로부터 숙련된 기술자들에게 공지된 임의의 수의 기술들, 가령, FICOLL™ 분리법을 사용하여 T 세포들을 얻을 수 있다. 바람직하게는 성분채집술에 의해 개체의 순환 혈액으로부터 세포들을 얻을 수 있다. 성분채집술 산물은 통상적으로 림프구를 내포하며, 이는 T 세포들, 단핵구, 과립구, B 세포, 다른 유핵 백혈구, 적혈구, 및 혈소판을 포함한다. 특정 구체예들에서, 성분채집술에 의해 수집된 세포들은 세척하여 혈장 분획을 제거하고, 후속 가공을 위해 적절한 완충액 또는 배지에 둘 수 있다. 세포들을 PBS로 세척할 수 있다. 이해하게 되는 바와 같이, 세척 단계는, 가령, 반자동화 유수식 원심분리기 -- 예를 들면, Cobe™ 2991 세포 처리장치, Baxter CytoMate™, 등을 사용하여 사용될 수 있다. 세척 후, 세포들은 다양한 생체적합성 완충액, 또는 완충액과 함께 또는 완충액 없이 다른 식염수에 재현탁될 수 있다. 특정 구체예들에서, 원하지 않는 성분채집술 샘플 성분들은 제거될 수 있다.

[0165] 특정 구체예들에서, T 세포들은 예를 들면, PERCOLL™ 구배를 통한 원심분리를 사용하여 적혈구를 용해시키고 단핵구를 고갈시킴으로써 PBMC로부터 분리된다. T 세포들의 특정 하위모집단, 가령,  $CD28^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD45RA^+$ , 및  $CD45RO^+$  T 세포들은 해당 분야에 공지된 양성 또는 음성 선택 기술들에 의해 추가로 분리될 수 있다. 예를 들면, 음성 선택에 의한 T 세포 모집단의 농축은 음성적으로 선택된 세포들에 특유한 표면 마커들에 지시되는 항체의 조합으로 구현될 수 있다. 본 출원에서 사용하는 하나의 방법은 음성적으로 선택된 세포들에 존재하는 세포 표면 마커들에 대해 지시되는 단클론 항체 칼테일을 사용한 음 양성 면역흡착 또는 유세포 분석을 통한 세포 분류 및/또는 선택이다. 예를 들면, 음성 선택에 의해  $CD4^+$  세포들을 농축시키기 위하여, 단클론 항체 칼테일은 통상적으로 CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR, 및 CD8에 대한 항체를 포함한다. 유세포 분석 및 세포 분류는 또한 본 발명에 사용하기 위한 관심 세포 모집단을 분리하기 위해 사용될 수 있다.

[0166] PBMCs는 본 출원에 기재된 방법들을 사용한 면역 세포 (가령, CARs 또는 TCRs)를 이용한 유전자 변형을 위해 직접 사용될 수 있다. 특정 구체예들에서, PBMCs를 분리한 후, T 림프구를 추가로 분리할 수 있으며 세포독성 및 조력 T 림프구 모두는 유전자 변형 및/또는 확대 전 또는 이후에 미감작, 기억, 및 작용체 T 세포 하위모집단들로 분류될 수 있다.

[0167] 일부 구체예들에서,  $CD8^+$  세포들은 이러한 유형들의  $CD8^+$  세포 각각과 연관되는 세포 표면 항원들을 식별함으로써 미감작, 중심 기억, 및 작용체 세포들로 추가로 분류될 수 있다. 일부 구체예들에서, 중심 기억 T 세포들의 표현형 마커들의 발현은 CD45RO, CD62L, CCR7, CD28, CD3, 및 CD127을 포함하며 그랜자임 B에 대해 음성이다. 일부 구체예들에서, 중심 기억 T 세포들은  $CD45RO^+$ ,  $CD62L^+$ ,  $CD8^+$  T 세포들이다. 일부 구체예들에서, 작용체 T 세포들은 CD62L, CCR7, CD28, 및 CD127에 대해 음성이고, 그랜자임 B 및 퍼포린에 대해 양성이다. 특정 구체예들에서,  $CD4^+$  T 세포들은 하위모집단들로 추가로 분류된다. 예를 들면,  $CD4^+$  T 조력 세포들은 세포 표면 항원들을 가지는 세포 모집단들을 식별함으로써 미감작, 중심 기억, 및 작용체 세포들로 분류될 수 있다.

[0168] 면역 세포, 가령, T 세포들은, 공지된 방법들을 사용하여 분리한 후 유전자 변형될 수 있거나, 또는 면역 세포는 시험관내 활성화 또는 확장 (또는 전구세포의 경우 분화)된 후 유전자 변형될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 면역 세포, 가령, T 세포들은, 본 출원에 기재된 키메라 항원 수용체로 유전자 변형 (예컨대, CAR을 인코딩하는 하나 이상의 뉴클레오타이드 서열들을 포함하는 바이러스 벡터로 형질도입)된 다음 시험관내 활성화 및/또는 확장된다. T 세포들의 활성화 및 확장 방법은 해당 분야에 공지이며, 예를 들면, 미국 특허 제 6,905,874; 미국 특허 제 6,867,041; 미국 특허 제 6,797,514; 및 PCT W02012/079000에 기재되어 있고, 이들 내용 전문은 본 출원에 참고문헌으로 포함된다. 일반적으로, 이러한 방법들은 적절한 사이토카인, 가령, IL-2를 보유한 배양 배지에서 PBMC 또는 분리된 T 세포들을 일반적으로 비드 또는 다른 표면에 부착되는 자극제 및 공동자극제, 가령, 항-CD3 및 항-CD28 항체와 접촉시키는 것을 포함한다. 동일한 비드에 부착된 항-CD3 및 항-CD28 항체는 "대리 (surrogate)" 항원 제시 세포 (APC)로서 기능한다. 한 예는 The Dynabeads® 시스템으로, 인간 T 세포들의 생리학적 활성화를 위한 CD3/CD28 활성인자/자극인자 시스템이다.

[0169] 다른 구체예들에서, T 세포들은, 가령, 미국 특허 제 6,040,177; 미국 특허 제 5,827,642; 및 W02012129514에 기재되어 있는 방법들을 사용하여 공급자 세포 및 적절한 항체 및 사이토카인으로 활성화 및 자극되어 증식될 수 있으며, 이들 문헌의 내용 전문은 본 출원에 참고문헌으로 포함된다.



- [0170] 본 발명의 구조체 및 유전자조작된 면역 세포들의 특정 제조 방법들은 PCT 출원 PCT/US15/14520에 기재되어 있으며, 그 내용 전문은 본 출원에 참고문헌으로 포함된다. 이러한 구조체 및 세포를 제조하는 또 다른 방법들은 미국 가특허출원 제 62/244036호에서 찾을 수 있으며, 이 문헌의 내용 전문은 본 출원에 참고문헌으로 포함된다.
- [0171] PBMC는 다른 세포독성 림프구 가령, NK 세포 또는 NKT 세포들을 추가로 포함할 수 있음이 이해될 것이다. 본 출원에 개시된 키메라 수용체의 코딩 서열을 운반하는 발현 벡터는 인간 공여자 T 세포들, NK 세포 또는 NKT 세포들의 모집단에 도입될 수 있다. 발현 벡터를 운반하는 성공적으로 형질도입된 T 세포들은 CD3 양성 T 세포들을 분리하기 위해 유세포 분석을 사용하여 분류된 다음, 항-CD3 항체와 IL-2 또는 본 출원의 다른 부분에 기재된 공지된 다른 방법들을 사용한 세포 활성화에 더하여 이들 CAR 발현 T 세포들의 수를 증가시키기 위해 추가로 증식될 수 있다. 인간 개체에서 사용을 위한 저장 및/또는 준비를 위해 CAR을 발현시키는 T 세포들을 동결보존하는 표준 절차들이 사용된다. 한 구체예에서, T 세포들의 시험관내 형질도입, 배양 및/또는 확대는 비-인간 동물 유래 산물들 가령, 우아혈청 및 우태혈청의 부재하에 실시된다.
- [0172] 폴리뉴클레오티드의 클로닝을 위해, 벡터는 벡터 자체의 복제를 가능하게 하고 이로써 벡터 내 함유된 폴리뉴클레오티드의 복제를 증폭시키기 위하여 숙주 세포 (단리된 숙주 세포)에 도입될 수 있다. 클로닝 벡터는, 제한 없이, 복제 원점, 프로모터 서열, 전사 개시 서열, 인핸서 서열, 및 선발가능한 마커를 일반적으로 포함하는 서열 성분들을 내포할 수 있다. 이들 요소들은 해당 분야의 통상의 기술자가 적절하게 선택될 수 있다. 예를 들면, 복제 원점은 숙주 세포에서 벡터의 자동 복제를 촉진하도록 선택될 수 있다.
- [0173] 특정 구체예들에서, 본 출원은 본 출원에 제공된 벡터를 내포하는 단리된 숙주 세포들을 제공한다. 이러한 벡터를 내포하는 숙주 세포들은 벡터에 내포된 폴리뉴클레오티드의 발현 또는 클로닝에 유용할 수 있다. 적합한 숙주 세포들에는, 제한 없이, 원핵 세포, 진균 세포, 효모 세포들, 또는 보다 고등한 진핵 세포, 가령, 포유동물 세포들이 포함될 수 있다. 이러한 목적에 적합한 원핵 세포들에는, 제한 없이, 진정세균, 가령, 그람-음성 또는 그람-양성 유기체, 예를 들면, 엔테로박테리아과, 가령, 에스케리키아 (*Escherichia*), 예컨대, 대장균 (*E. coli*), 엔테로박터 (*Enterobacter*), 에르비니아 (*Erwinia*), 클렙시엘라 (*Klebsiella*), 프로테우스 (*Proteus*), 살모넬라 (*Salmonella*), 예컨대, 살모넬라 티피무리움 (*Salmonella typhimurium*), 세라티아 (*Serratia*), 예컨대, 세라티아 마르세스칸스 (*Serratia marcescans*), 및 이질균 (*Shigella*), 뿐만 아니라 간균 (*Bacilli*), 가령, 고초균 (*B. subtilis*) 및 바실루스 리체니포르미스 (*B. licheniformis*), 슈도모나스 (*Pseudomonas*), 가령, 녹농균 (*P. aeruginosa*), 및 스트렙토마이세스속 (*Streptomyces*)이 포함된다.
- [0174] 벡터는 해당 분야에 공지된 임의의 적합한 방법들을 사용하여 숙주 세포에 도입될 수 있으며, 이러한 방법에는, 제한 없이, DEAE-덱스트란 매개 전달, 칼슘 포스페이트 침전법, 양이온성 지질 매개 전달, 리포솜 매개 형질감염, 전기천공, 미세발사체 충돌법, 수용체-매개 유전자 전달, 폴리리신, 히스톤, 키토산, 및 펩티드에 의하여 매개된 전달이 포함된다. 관심 벡터의 발현을 위한 세포들의 표준 형질감염 및 형질전환 방법들은 해당 분야에 널리 공지되어 있다. 추가 구체예에서, 면역 작용체 세포들의 공여자 모집단을 유전자 변형시킴에 있어서 상이한 발현 벡터의 혼합물이 사용될 수 있으며, 이 때 각각의 벡터는 본 출원에 개시된 상이한 CAR을 인코딩한다. 생성된 형질도입된 면역 작용체 세포들은 유전자조작된 세포들의 혼합 모집단을 형성하며, 일정 비율의 유전자조작된 세포는 둘 이상의 상이한 CAR을 발현시킨다.
- [0175] 한 구체예에서, 본 발명은 FLT3 단백질을 표적하는 CAR 또는 TCR을 발현시키는 유전자조작된 세포들의 보관 방법을 제공한다. 이는 세포들이 해동시 생존성을 유지하도록 면역 세포를 동결보존하는 것을 포함한다. CAR을 발현하는 면역 세포 분획은 암에 걸린 환자들의 차후 치료를 위하여 해당 분야의 공지된 방법들에 의해 동결보존되어 이러한 세포들의 영구 공급원을 제공할 수 있다. 필요에 따라, 동결보존된 형질전환 면역 세포는 이러한 세포들을 더 많이 얻기 위해 해동, 성장 및 확대될 수 있다.
- [0176] 본 출원에서 사용되는 "동결보존"은 세포를 영점 이하의 온도, 가령, (통상적으로) 77 켈빈 온도 또는 -196℃ (액체 질소의 끓는점)로 냉각시켜 보존하는 것을 지칭한다. 동결보호제는 종종 영점 이하의 온도에서 사용되어 보존되는 세포들이 저온에서의 동결 또는 실온으로의 가온으로 인해 손상되지 않게 한다. 동결보존제 및 최적의 냉각 속도는 세포를 손상에 대해 보호할 수 있다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 동결보호제에는 다음이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다: 다이메틸 설펝사이드 (DMSO) (Lovelock & Bishop, *Nature* (1959); 183: 1394-1395; Ashwood-Smith, *Nature* (1961); 190: 1204-1205), 글리세롤, 폴리비닐피롤리딘 (Rinfret, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (1960); 85: 576), 및 폴리에틸렌 글리콜 (Sloviter & Ravdin, *Nature* (1962); 196: 48). 바람직한 냉각 속도는 1° - 3℃/분이다.

- [0177] 용어, "실질적으로 순수한"은 주어진 성분이 높은 수준으로 존재함을 나타내기 위해 사용된다. 이러한 성분은 바람직하게는 조성물에 우세하게 존재하는 성분이다. 바람직하게는 이러한 성분은 30% 초과, 50% 초과, 75% 초과, 90% 초과, 또는 심지어 95% 초과 수준으로 존재하며, 상기 수준은 전체 조성물에 대한 건조 중량/건조 중량 기준으로 고려하여 결정된다. 매우 높은 수준에서 (예컨대 90% 초과, 95% 초과 또는 99% 초과 수준에서) 이러한 성분은 "순수 형태"로 존재하는 것으로 간주될 수 있다. 본 발명의 생물학적 활성 물질들 (폴리펩티드, 핵산 분자, 항원 결합 분자, 모이어티 포함)은 하나 이상의 오염물질이 실질적으로 없는 형태로 제공될 수 있으며, 오염물질은 다른 방식으로 결합될 수 있을 것이다. 조성물에 오염물질이 실질적으로 없는 경우, 오염물질은 낮은 수준으로 존재할 것이다 (예컨대, 상기 설정된 건조 중량/건조 중량 기준으로 10% 미만, 5% 미만, 또는 1% 미만의 수준).
- [0178] 일부 구체예들에서, 세포들을 먼저 배양 배지로부터 채집한 다음, 세척하고, 투여에 적합한 매질 및 용기 시스템 ("제약학적으로 허용가능한" 담체)에서 세포들을 처리 유효량으로 농축시켜 세포들을 제제화한다. 적합한 주입 매질은 임의의 등장성 매질 제제, 통상적으로 일반 식염수, Normosol™ R (Abbott사) 또는 Plasma-Lyte™ A (Baxter사)일 수 있으나, 물 중의 5% 덱스트로스 또는 링거 락테이트 또한 사용될 수 있다. 주입 매질은 인간 혈청 알부민으로 보충될 수 있다.
- [0179] 조성물에서의 원하는 세포 처리량은 일반적으로 최소한 2개 세포 (예를 들면, 최소한 1개의 CD8<sup>+</sup> 중심 기억 T 세포 및 최소한 1개의 CD4<sup>+</sup> 조력 T 세포 서브셋)이고 또는 통상적으로 10<sup>2</sup>개 초과 세포들, 그리고 최대 10<sup>6</sup>개, 최대 10<sup>8</sup> 또는 10<sup>9</sup>개 세포들이고 10<sup>10</sup>개 이상의 세포들일 수 있다. 세포들의 수는 의도한 조성물의 필요 용도 그리고 조성물에 포함되는 세포들의 유형에 따라 달라질 것이다. 필요한 세포의 밀도는 통상적으로 10<sup>6</sup>개 초과 세포/ml이며 일반적으로 10<sup>7</sup>개 초과 세포/ml, 일반적으로 10<sup>8</sup>개 세포/ml 또는 그 이상이다. 임상적으로 관련된 면역 세포의 수는 다회 주입물로 나뉘 수 있으며 누적하여 10<sup>5</sup>, 10<sup>6</sup>, 10<sup>7</sup>, 10<sup>8</sup>, 10<sup>9</sup>, 10<sup>10</sup>, 10<sup>11</sup>, 또는 10<sup>12</sup>개 세포들 이상이다. 본 발명의 일부 양상들에서, 특히 주입되는 모든 세포들이 특정 표적 항원 (FLT3)에 대해 재유도되게 되는 양상들에서, 이로 인해 10<sup>6</sup>/킬로그램 범위의 (환자 당 10<sup>6</sup> - 10<sup>11</sup>개) 보다 적은 수의 세포들이 투여될 수 있다. CAR 처리는 이들 범위에 속하는 용량으로 다회 투여될 수 있다. 세포들은 치료중인 환자에 대해 자가, 동종이계, 또는 이종일 수 있다.
- [0180] 본 발명의 CAR 발현 세포 모집단은 단독으로, 또는 회식제 및/또는 다른 성분들, 가령, IL-2 또는 다른 사이토카인 또는 세포 모집단과 조합되어 있는 제약학적 조성물로 투여될 수 있다. 본 발명의 제약학적 조성물은 CAR 또는 TCR 발현 세포 모집단, 가령, 본 출원에 기재된 T 세포들을, 하나 이상의 제약학적으로 또는 생리학적으로 허용가능한 담체, 회식제 또는 부형제와 조합하여 포함할 수 있다. 이러한 조성물들은 완충액, 가령, 중성 완충 식염수, 인산염 완충 식염수 등; 탄수화물, 가령, 글루코오스, 만노오스, 수크로오스 또는 덱스트란, 만니톨; 단백질들; 폴리펩티드 또는 아미노산, 가령, 글리신; 항산화제; 킬레이트제, 가령, EDTA 또는 글루타티온; 보조제 (예컨대, 알루미늄 하이드록사이드); 및 보존제를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물들은 바람직하게는 정맥내 투여를 위해 제형화된다.
- [0181] 제약학적 조성물 (용액, 현탁액 등)은, 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 무균 회식제, 가령, 주사용수, 식염 용액, 바람직하게는 생리학적 식염수, 링거 용액, 등장성 염화 나트륨, 고정유, 가령, 용매 또는 현탁 매질로서 기능할 수 있는 합성 모노- 또는 다이글리세라이드, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 용매; 항균제, 가령, 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 가령, 아스코르브산 또는 소듐 바이셀파이트; 킬레이트제, 가령, 에틸렌다이아민테트라아세트산; 완충액, 가령, 아세트이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 긴장성 조절을 위한 제제, 가령, 염화 나트륨 또는 덱스트로스. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 일회용 실린지 또는 다중 투여용 바이알에 봉입될 수 있다. 주사가 가능한 제약학적 조성물은 바람직하게는 무균이다.
- [0182] 유해 효과는 (하나 이상의 CAR 또는 TCR을 내포하는) 면역 세포에 자살 유전자를 형질도입함으로써 최소화될 수 있음이 이해될 것이다. 또한 면역 세포에 유도성 "온 (on)" 또는 "가속화인자" 스위치를 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 적합한 기술들은 상기 세포들을 본 발명의 CAR 구조체로 형질도입하기 전, 후, 또는 동시에 유도성 캐스페이즈-9 (미국 출원 2011/0286980) 또는 티미딘 키나아제를 사용하는 것을 포함한다. 자살 유전자 및/또는 "온" 스위치를 도입하는 또 다른 방법들에는 TALENS, 아연 핑거, RNAi, siRNA, shRNA, 안티센스 기술,

및 해당 분야에 공지된 다른 기법들이 포함된다.

- [0183] 본 출원의 설명은 단지 예시 및 설명을 위한 것이며 본 발명을 청구범위와 같이 제한하고자 하는 것이 아님이 이해될 것이다. 본 출원에서, 단수형의 사용은 달리 특별한 언급이 없는 한 복수형을 포함한다.
- [0184] 본 출원에서 사용되는 구획 제목은 단지 구조화를 위한 것이며 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 명세서에서 인용되는 특허, 특허 출원, 논문, 서적, 및 저작물을 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 모든 문헌들, 또는 문헌들의 일부들은 어떠한 목적으로든 본 출원에서 논의된 문헌 전문이 참고문헌으로 본 출원에 포함된다. 본 출원에서 사용되는 하기 용어들은, 달리 언급이 없는 한, 하기 의미를 가지는 것으로 이해되어야 할 것이다:
- [0185] 본 출원에서, "또는"의 사용은 달리 언급되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 더욱이, 용어 "포함하는" 뿐만 아니라 그 외 형태들, 가령, "포함하다" 및 "포함된"의 사용은 제한적인 것이 아니다. 또한, 용어, 가령, "요소" 또는 "성분"은 달리 특별한 언급이 없는 한, 하나의 단위를 포함하는 요소들 및 성분들 그리고 하나 이상의 아단위를 포함하는 요소들 및 성분들 모두를 포함한다.
- [0186] 용어 "FLT3 활성화"는 FLT3의 임의의 생물학적 효과를 포함한다. 특정 구체예들에서, FLT3 활성화는 물질 또는 수용체와 상호작용하거나 이에 결합하는 FLT3의 능력을 포함한다.
- [0187] 용어 "폴리뉴클레오타이드", "뉴클레오타이드", 또는 "핵산"은 단일-가닥 및 이중-가닥 뉴클레오타이드 폴리머 모두를 포함한다. 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드는 리보뉴클레오타이드 또는 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 이들 중 하나의 유형의 뉴클레오타이드 변형 형태가 될 수 있다. 상기 변형들에는, 염기 변형, 가령, 브로모우리딘 및 이노신 유도체, 리보오스 변형, 가령, 2',3'-다이데옥시리보오스, 및 뉴클레오타이드간 링키지 변형, 가령, 포스포로티오에이트, 포스포로다이트오에이트, 포스포로셀레노에이트, 포스포로-다이셀레노에이트, 포스포로-아닐로티오에이트, 포스포라닐라테이트 및 포스포로아미데이트가 포함된다.
- [0188] 용어 "올리고뉴클레오타이드"는 200개 또는 그 보다 적은 뉴클레오타이드를 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다. 올리고뉴클레오타이드는, 예컨대, 돌연변이체 유전자의 작제에 사용하기 위하여 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 올리고뉴클레오타이드는 센스 또는 안티센스 올리고뉴클레오타이드일 수 있다. 올리고뉴클레오타이드는 탐지 분석을 위하여 방사능표지, 형광 표지, 합텐 또는 항원성 표지를 비롯한 표지를 포함할 수 있다. 올리고뉴클레오타이드는, 예를 들면, PCR 프라이머, 클로닝 프라이머 또는 혼성화 프로브로서 사용될 수 있다.
- [0189] 용어 "조절 서열"은 이것이 결합되는 코딩 서열들의 발현 및 가공에 영향을 줄 수 있는 폴리뉴클레오타이드 서열을 지칭한다. 이러한 조절 서열들의 성질은 숙주 유기체에 따라 달라질 수 있다. 특정 구체예들에서, 원핵 생물에 대한 조절 서열들은 프로모터, 리보솜 결합 부위, 및 전사 종결 서열을 포함할 수 있다. 예를 들면, 진핵 생물에 대한 조절 서열들은 전사 인자들에 대한 하나 또는 복수의 인식 부위를 포함하는 프로모터, 전사 인핸서 서열 및 전사 종결 서열을 포함할 수 있다. "조절 서열"은 리더 서열 (신호 펩티드) 및/또는 융합 파트너 서열들을 포함할 수 있다.
- [0190] 본 출원에서 사용되는 "작동적으로 연결된"은 이 용어가 사용되는 성분들이 적합한 조건하에서 이들 고유의 기능들을 수행할 수 있게 하는 관계로 존재하는 것을 의미한다.
- [0191] 용어 "백터"는 단백질 코딩 정보를 숙주 세포로 전달하기 위해 사용되는 임의의 분자 또는 부분 (예컨대, 핵산, 플라스미드, 박테리오파지 또는 바이러스)을 의미한다. 용어 "발현 백터" 또는 "발현 구조체"는 숙주 세포의 형질전환에 적합한 백터를 지칭하며 작동적으로 연결된 하나 이상의 이중 코딩 영역들의 발현을 (숙주 세포와 연결하여) 지시 및/또는 조절하는 핵산 서열들을 내포한다. 발현 구조체는 전사, 번역에 영향을 주거나 이를 조절하는, 그리고, 인트론이 존재하는 경우, 이에 작동적으로 연결된 코딩 영역의 RNA 스플라이싱에 영향을 주는 서열들을 포함할 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0192] 용어 "숙주 세포"는 핵산 서열로 형질전환되어 있는, 또는 형질전환 될 수 있는 세포로서, 이에 의해 관심 유전자를 발현시키는 세포를 지칭한다. 이 용어는 모세포의 자손이 유전적 구성에 있어서 본래의 모세포와 형태학적으로 동일하지 여부에 관계없이, 관심 유전자가 존재하는 한, 모세포의 자손을 포함한다.
- [0193] 용어 "형질전환"은 세포의 유전적 특성에 있어서의 변화를 지칭하며, 하나의 세포가 새로운 DNA 또는 RNA를 내포하도록 변형되어 있을 경우 형질전환된 것이다. 예를 들면, 세포는 형질감염, 형질도입, 또는 다른 기술들을 통해 새로운 유전 물질을 도입함으로써 그 고유의 상태에서 유전적으로 변형되는 경우 형질전환된다. 형질감염 또는 형질도입 후, 형질전환 DNA는 그 세포의 염색체에 물리적으로 통합됨으로써 세포의 DNA와 재조합될 수 있

으며, 또는 복제되지 않고 에피솜 요소로서 일시적으로 유지될 수 있으며, 또는 플라스미드로서 독립적으로 복제할 수 있다. 세포는 형질전환 DNA가 세포 분열과 함께 복제될 때 "안정하게 형질전환된" 것으로 고려된다.

[0194] 용어 "형질감염"은 하나의 세포에 의한 외부 또는 외인성 DNA의 흡수를 지칭한다. 수많은 형질감염 기술들이 해당 분야에 널리 공지되어 있으며 본 출원에 개시되어 있다. 예컨대, Graham *et al.*, 1973, Virology 52:456; Sambrook *et al.*, 2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, supra; Davis *et al.*, 1986, Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier; Chu *et al.*, 1981, Gene 13:197을 참고하라.

[0195] 용어 "형질도입"은 외부 DNA가 바이러스 벡터를 통해 세포에 도입되는 과정을 지칭한다. Jones *et al.*, (1998). Genetics: principles and analysis. Boston: Jones & Bartlett Publ을 참고하라.

[0196] 용어 "폴리펩티드" 또는 "단백질"은 고유 서열 중 하나 이상의 아미노산들의 결실, 부가, 및/또는 치환들을 포함하는, 단백질의 아미노산 서열을 가지는 거대분자를 지칭한다. 용어 "폴리펩티드" 및 "단백질"은 구체적으로 항원-결합 단백질 중 하나 이상의 아미노산의 결실, 부가, 및/또는 치환을 가지는 FLT3 항원 결합 분자, 항체, 또는 서열들을 포함한다. 용어 "폴리펩티드 단편"은 전장 고유 단백질과 비교하여 아미노-말단 결실, 카르복실-말단 결실, 및/또는 내부 결실을 가지는 폴리펩티드를 지칭한다. 이러한 단편은 또한 고유 단백질과 비교하여 변형된 아미노산들을 내포할 수도 있다. 유용한 폴리펩티드 단편은 항원 결합 분자들의 면역학적 기능성 단편들을 포함한다. 유용한 단편들은 하나 이상의 CDR 영역, 중쇄 및/또는 경쇄의 가변 도메인들, 다른 항체 사슬 부분들의 일 부분 등을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0197] 용어 "단리된"은 (i) 최소한 통상적으로 발견되는 최소한 일부 다른 단백질들이 없음, (ii) 동일한 출처, 예컨대, 동일한 종들의 다른 단백질들이 본질적으로 없음, (iii) 자연적으로 결합되어 있는 폴리뉴클레오티드, 지질, 탄수화물, 또는 다른 물질들의 최소한 약 50 퍼센트로부터 분리됨, (iv) 본래 결합되지 않는 폴리펩티드와 (공유 또는 비공유 상호작용에 의해) 작동적으로 결합되어 있음, 또는 (v) 자연적으로 발견되지 않음을 의미한다.

[0198] 폴리펩티드 (예컨대, 항원 결합 분자, 또는 항체)의 "변이체"는 하나 이상의 아미노산 잔기가 또 다른 폴리펩티드 서열과 비교하여 하나 이상의 아미노산 잔기가 아미노산 서열에 삽입되거나, 아미노산 서열로부터 결실되거나 및/또는 아미노산 서열에 치환되어 있는 아미노산 서열을 포함한다. 변이체는 융합 단백질들을 포함한다.

[0199] 용어 "동일성"은 둘 이상의 폴리펩티드 분자 또는 둘 이상의 핵산 분자의 서열들 사이의 관계를 지칭하며, 이 서열들을 정렬 및 비교하여 결정된다. "동일성 백분율"은 비교 분자들 내 아미노산 또는 뉴클레오티드들 간에 동일한 잔기들의 백분율을 의미하며 비교되는 분자들의 최소 크기에 기초하여 계산된다. 이러한 계산을 위하여, 정렬 내 갭 (존재하는 경우)은 바람직하게는 특정 수학적 모델 또는 컴퓨터 프로그램 (즉, "알고리즘")에 의해 처리된다.

[0200] 동일성 백분율을 계산하기 위하여, 비교되는 서열들은 통상적으로 서열들 간 최대 대응(match)을 제공하는 방식으로 정렬된다. 동일성 백분율을 결정하기 위하여 사용될 수 있는 컴퓨터 프로그램의 한 예는 GCG 프로그램 패키지이며, 이는 GAP (Devereux *et al.*, 1984, Nucl. Acid Res. 12:387; Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, Wis.)을 포함한다. 컴퓨터 알고리즘 GAP은 서열 동일성 백분율을 결정하고자 하는 두 개의 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드들을 정렬하기 위해 사용된다. 이 서열들은 서열들 각각의 아미노산 또는 뉴클레오티드의 최적 대응 (알고리즘에 의해 결정되는 "대응되는 스패 (matched span)")을 위해 정렬된다. 특정 구체예들에서, 표준 비교 행렬 (see, PAM 250 비교 행렬에 관하여 Dayhoff *et al.*, 1978, Atlas of Protein Sequence and Structure 5:345-352; BLOSUM 62 비교 행렬에 관하여 Henikoff *et al.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:10915-10919)이 상기 알고리즘에 의해 사용된다.

[0201] 본 출원에서 사용되는, 20개의 전형적인 (예컨대, 자연 발생) 아미노산 및 이들의 약어는 전형적인 용법을 따른다. Immunology - A Synthesis (2nd Edition, Golub and Gren, Eds., Sinauer Assoc., Sunderland, Mass. (1991))를 참고하며, 이는 어떠한 목적으로든 본 출원에 참고문헌으로 포함된다. 20개의 종래 아미노산, 비자연 아미노산, 가령, 알파-, 알파-이치환 아미노산, N-알킬 아미노산, 락트산, 및 이의 비전형적 아미노산들의 입체이성질체 (예컨대, D-아미노산) 또한 본 발명의 폴리펩티드에 적합한 성분이 될 수 있다. 비전형적인 아미노산들의 예에는 다음이 포함된다: 4-하이드록시프롤린, .감마.-카르복시글루타메이트, 입실론-N,N,N-트라이메틸리신, e-N-아세틸리신, O-포스포세린, N-아세틸세린, N-포름일메티오닌, 3-메틸히스티딘, 5-하이드록시리신, .시그마.-N-메틸아르기닌, 및 다른 유사한 아미노산 및 이미노산 (예컨대, 4-하이드록시프롤린). 본 출원에서 사용되는 폴리펩티드 명명법에서, 표준 용법 및 관례에 따라 왼쪽 방향은 아미노 말단 방향이고 오른쪽 방향은



카르복시-말단 방향이다.

- [0202] 보존적 아미노산 치환은 비-자연 발생 아미노산 잔기를 포함할 수 있으며, 통상적으로 생물학적 시스템에서의 합성 보다는 화학적 펩티드 합성에 의해 포함된다. 이들은 펩티도모방체 그리고 다른 역전 또는 변환된 형태의 아미노산 모이어티를 포함한다. 자연 발생 잔기들은 공통 측쇄 성질을 기준으로 다음과 같은 분류로 나뉠 수 있다:
- [0203] a) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- [0204] b) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- [0205] c) 산성: Asp, Glu;
- [0206] d) 염기성: His, Lys, Arg;
- [0207] e) 사슬 배향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro; 및
- [0208] f) 방향성: Trp, Tyr, Phe.
- [0209] 예를 들면, 비-보존적 치환은 이들 분류들 중 하나의 구성원이 또 다른 분류의 구성원에 대하여 교환되는 것을 포함할 수 있다. 이러한 치환된 잔기들은, 예를 들면, 비-인간 항체와 상동성인 인간 항체의 영역으로, 또는 해당 분자의 비-상동성 영역으로 도입될 수 있다.
- [0210] 특정 구체예에 따라 유전자조작된 T 세포의 항원 결합 분자, 공동자극 또는 활성화 도메인에 변화를 줌에 있어서, 아미노산들의 친수도 지수가 고려될 수 있다. 각각의 아미노산에는 그 소수성 및 전하 특성을 기준으로 친수도 지수가 정해져있다. 이는 다음과 같다: 아이소류신 (+4.5); 발린 (+4.2); 류신 (+3.8); 페닐알라닌 (+2.8); 시스테인/시스틴 (+2.5); 메티오닌 (+1.9); 알라닌 (+1.8); 글리신 (-0.4); 트레오닌 (-0.7); 세린 (-0.8); 트립토판 (-0.9); 티로신 (-1.3); 프롤린 (-1.6); 히스티딘 (-3.2); 글루타메이트 (-3.5); 글루타민 (-3.5); 아스파테이트 (-3.5); 아스파라긴 (-3.5); 리신 (-3.9); 및 아르기닌 (-4.5). Kyte et al., J. Mol. Biol., 157:105-131 (1982)를 참고하라. 특정 아미노산들은 유사한 친수도 지수 또는 점수를 가지는 다른 아미노산으로 치환될 수 있으며 여전히 유사한 생물학적 활성을 보유하는 것으로 알려져있다. 유사 아미노산들의 치환은 친수성을 기준으로 효과적으로 이루어질 수 있으며, 이러한 치환에 의해 생성되는 생물학적 기능성의 단백질 또는 펩티드를 본 출원에서와 같이 면역학적 구체예들에서 사용하고자 하는 경우, 특히 그러함은 해당 분야에서 이해되는 바이다. 예시적인 아미노산 치환들이 표 2에 제시되어 있다.

표 2

본래 잔기	치환 예시	바람직한 치환
Ala	Val, Leu, Ile	Val
Arg	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn	Gln	Gln
Asp	Glu	Glu
Cys	Ser, Ala	Ser
Gln	Asn	Asn
Glu	Asp	Asp
Gly	Pro, Ala	Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe, 노르류신	Leu
Leu	노르류신, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys	Arg, 1,4 다이아미노-부티릭	Arg
	Acid, Gln, Asn	
Met	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe	Leu, Val, Ile, Ala,	Leu
	Tyr	
Pro	Ala	Gly
Ser	Thr, Ala, Cys	Thr
Thr	Ser	Ser
Trp	Tyr, Phe	Tyr
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val	Ile, Met, Leu, Phe,	Leu
	Ala, 노르류신	

[0211]

[0212] 용어 "유도체"는 아미노산들 (또는 핵산들)의 삽입, 결실, 또는 치환 이외의 화학적 변형을 포함하는 분자를 지칭한다. 특정 구체예들에서, 유도체는 폴리머, 지질, 또는 다른 유기 또는 무기 모이어티들과의 화학적 결합을 비롯한 공유 변형을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 구체예들에서, 화학적으로 변형된 항원 결합 분자는 화학적으로 변형되지 않은 항원 결합 분자 보다 더 큰 순환 반감기를 가질 수 있다. 일부 구체예들에서, 유도체 항원 결합 분자는 하나 이상의 수용성 폴리머 부착을 포함하도록 공유 변형되며, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 글리콜, 또는 폴리프로필렌 글리콜을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0213] 펩티드 유사체는 제약 분야에서 주형 펩티드의 성질과 유사한 성질을 가지는 비-펩티드 약물로서 통상적으로 사용된다. 이러한 유형의 비-펩티드 화합물은 "펩티드 모방체" 또는 "펩티도모방체"로 명명된다. Fauchere, J., Adv. Drug Res., 15:29 (1986); Veber & Freidinger, TINS, p.392 (1985); 및 Evans *et al.*, J. Med. Chem., 30:1229 (1987)가 임의의 목적으로 본 출원에 참고문헌으로 포함된다.

[0214] 용어 "치료적 유효량"은 포유동물에서 치료 반응을 생성하는 것으로 결정된 FLT3 항원 결합 분자의 양을 지칭한다. 이러한 치료적 유효량은 해당 분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정된다.

[0215] 용어 "환자" 및 "개체"는 호환적으로 사용되며 인간 및 비-인간 동물 개체들, 뿐만 아니라 공식적으로 장애를 진단받은 개체들, 공식적으로 인식된 장애가 없는 개체들, 의학적 주목을 받는 개체들, 장애 발병 위험이 있는 개체들 등을 포함한다.

[0216] 용어 "치료하다" 및 "치료"는 개체가 장애를 발병할 위험 또는 다른 위험 인자를 감소시키는 치료적 치료, 예방적 치료, 및 적용을 포함한다. 치료는 장애의 완전한 치유를 필요로하지 않으며 증상 또는 기저 위험 인자들을

감소시키는 구체예들을 포함한다. 용어 "저해하다"는 한 사건이 일어날 가능성의 100% 제거를 필요로 하는 것은 아니다. 그보다, 이는 해당 사건의 발생 가능성이 해당 화합물 또는 방법으로 감소되었음을 나타낸다.

[0217] 제조합 DNA, 올리고뉴클레오타이드 합성, 및 조직 배양 및 형질전환 (예컨대, 전기천공, 리포펙션)을 위해 표준 기술들이 사용될 수 있다. 효소 반응 및 정제 기법들은 제조업체의 명세에 따라 또는 해당 분야에서 통상적으로 이루어지는 바에 따라 또는 본 출원에 기재된 바와 같이 실시될 수 있다. 전술한 기술 및 절차들은 일반적으로 해당 분야에 널리 공지되어 있는 관례적인 방법에 따라 그리고 본 출원 전반에 걸쳐 인용되고 논의되는 다양한 일반적 그리고 보다 구체적인 참고문헌들에 따라 실시될 수 있다. 예컨대, 임의의 목적으로 본 출원에 참고문헌으로 포함되는 Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989))을 참고하라.

[0218] 다음과 같은 서열들 또한 본 발명의 예가 될 것이다.

[0219] CD28T DNA 세포외, 막경유, 세포내

[0220] CTTGATAATGAAAAGTC  
AAACGGAACAATCATTCACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCCTTGTTCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGT  
CCTCGCTTGTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTCTGGGTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCC  
ACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTCGCTGCCTATCGGAGC (서열 번호: 1)

[0221] CD28T 세포외, 막경유, 세포내 AA: \_

[0222] LDNEKSNGTI IHVKGKHLCP SPLFPGPSKP FWVLVVVGGV LACYSLLVTV AFIIFWVRSK RSRLHSDYM NMTPRRPGPT RKHYQPYAPP  
RDFAAIRS (서열 번호: 2)

[0223] CD28T DNA - 세포외

[0224] CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTCACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCCTTGTTCCTGGTCCATCCAAGCCA (서열 번호: 3)

[0225] CD28T AA - 세포외

[0226] LDNEKSNGTI IHVKGKHLCP SPLFPGPSKP (서열 번호: 4)

[0227] CD28 DNA 막경유 도메인

[0228] TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTT (서열 번호: 5)

[0229] CD28 AA 막경유 도메인:

[0230] FWVLVVVGGV LACYSLLVTV AFIIFWV (서열 번호: 6)

[0231] CD28 DNA 세포내 도메인:

[0232] AGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGA  
GATTCGCTGCCTATCGGAGC (서열 번호: 7)

[0233] CD28 AA 세포내 도메인

[0234] RSKRSRLHSDYMNMTTPRRPGPTRKHYQPYAPPDFAAIRS (서열 번호: 8)

[0235] CD3 제타 DNA

[0236] AGGGTGAAGTTTTCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTT  
TTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCGAGGAGGCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCT  
GAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGAC  
GCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (서열 번호: 9)

[0237] CD3 제타 AA

[0238] RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKHDGLYQGLSTATKDTYD  
ALHMQALPPR (서열 번호: 10)

[0239] CD28 DNA

- [0240] ATTAGAGTGATGTATCCACCGCCTTACCTGGATAACGAAAAGAGTAACGGTACCATCATTCACGTGAAAGGTAAACACCTGTGTCTTCTCCCCTCTCCCC  
GGGCCATCAAAGCCC (서열 번호: 11)
- [0241] CD28 AA
- [0242] IEVMYPPPYL DNEKSNGTII HVKGKHLCPs PLFPGPSKP (서열 번호: 12)
- [0244] CD8 DNA 세포외 & 막경유 도메인
- [0245] GCTGCAGCATTGAGCAACTCAATAATGTATTTTAGTCACTTTGTACCAGTGTCTTGCCGGCTAAGCCTACTACCACACCCGCTCCACGGCCACCTACCCCA  
GCTCTACCATCGCTTCACAGCCTCTGTCCCTGCGCCAGAGGCTTGCCGACCGGCCGAGGGGCGCTGTTATACCAGAGGACTGGATTTCGCCTGCGAT  
ATCTATATCTGGGACCCCTGGCCGAACCTGCGGCGTACTCTGTGTCCCTGGTCATCACGCTCTATTGTAATCACAGGAAC (서열 번호: 13)
- [0246] CD8 AA 세포외 & 막경유 도메인
- [0247] AAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN (서열  
번호: 14)
- [0248] 클론 10E3 HC DNA
- [0249] cagggtcaccttgaaggagctcggctcctgtgctggtgaaaccacagagaccctcacgtgacctgcaccgtctctgggttctcactcatcaatgctagaatg  
ggtgtgagctggatccgtcagccccagggaagccctggagtggtctgcacacatttttcgaatgccgaaaaatcgtacaggacatctctgaagagcagg  
ctcaccatctccaaggacacctccaaaagccagggtggtccttaccatgaccaacatggacctgtggacacagccacatattactgtgcacggataccaggc  
tacggttggtaacggggactaccactactacggtatggacgtctggggccaagggaccaggtcacgtctcctca (서열 번호: 15)
- [0250] 클론 10E3 HC AA - CDRs 밀줄
- [0251] QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLINARMGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSNAEKSRYTSLKSRLTISKDTSKSQVVLMTNMDPVDATYYCARIPG  
YGGNGDYHYGYMDVWGQGTTVTVSS (서열 번호: 16)
- [0252] 클론 10E3 HC AA CDR1: NARMGVs (서열 번호: 17)
- [0253] 클론 10E3 HC AA CDR2: HIFSNAEKSRYTSLKS (서열 번호: 18)
- [0254] 클론 10E3 HC AA CDR3: IPGYGGNGDYHYGYMDV (서열 번호: 19)
- [0255] 클론 10E3 LC DNA
- [0256] gacatccagatgaccagctcctcatcctccctgtctgcatctctaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagt cagggcatt agaaatgatttaggc  
tggtatcagcagaaccagggaagccctaaagcgcctgatctatgcttcatccacttgcaagtgggtcccatcaaggttcagcggcagtggtctggg  
acagagttcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttgcaacttattactgtctacagcataataatttcccgtggacgttcggtcagggaacg  
aaggtggaaatcaacga (서열 번호: 20)
- [0257] 클론 10E3 LC AA (CDRs 밀줄)
- [0258] DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQGI RNDLGWYQQKPKAPKRLIYASSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNNFPWTFGQGT  
KVEIKR (서열 번호: 21)
- [0259] 클론 10E3 LC CDR1 AA: RASQGI RNDLG (서열 번호: 22)
- [0260] 클론 10E3 LC CDR2 AA: ASSTLQS (서열 번호: 23)
- [0261] 클론 10E3 LC CDR3 AA: LQHNNFPWT (서열 번호: 24)
- [0262] 클론 2E7 HC DNA
- [0263] cagggtcaccttgaaggagctcggctcctgtgctggtgaaaccacagagaccctcacgtgacctgcaccgtctctgggttctcactcaggaatgctagaatg  
ggtgtaagctggatccgtcagcctcccgggaagccctggagtggtctgcacacatttttcgaatgacgaaaaaacctacagcacatctctgaagagcagg  
ctcaccatctccaggacacctccaaagccagggtggtccttaccatgaccaagatggacctgtggacacagccacatattactgtgcacggataccctac  
tatggttcggggagtcataactacggtatggacgtctggggccaagggaccaggtcacgtctcctca (서열 번호: 25)
- [0264] 클론 2E7 HC AA (CDRs 밀줄)
- [0265] QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLRNARMGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSNDKTYSTSLKSRLTISRDTSGQVVLMTKMDPVDATYYCARIPY

YGS GSHNYGMDVWGQGT TVTVSS (서열 번호:26)

[0266] 클론 2E7 HC AA CDR1: NARMGVS (서열 번호:17)

[0267] 클론 2E7 HC AA CDR2: HIFSNDKTYSTSLKS (서열 번호: 99)

[0268] 클론 2E7 HC AA CDR3: IPYYGSGSHNYGMDV (서열 번호:27)

[0269] 클론 2E7 LC DNA

[0270] gacatccagatgacccagtcctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcacatcacttgccgggcaagtcaggacattagaaatgatttcggc  
tggtatcaacagaaaccagggaagccctcagcgctgctctatgctgcatccactttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagcggcagtggtctggg  
acagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttgcaacttattactgtctacagtataatacttaccctggagcttcggtcagggaacg  
aaggtggaaatcaaacga (서열 번호: 28)

[0271] 클론 2E7 LC AA (CDRs 밑줄)

[0273] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRNDFGWYQKPGKAPQRLLYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS  
SSLQPEDFATYYCLQYNTYPWTFGQGT  
KVEIKR (서열 번호: 29)

[0274] 클론 2E7 LC AA CDR1: RASQDIRNDFG (서열 번호: 30)

[0275] 클론 2E7 LC AA CDR2: AASTLQS (서열 번호: 31)

[0276] 클론 2E7 LHC AA CDR3: LQYNTYPWT (서열 번호: 32)

[0277] 클론 8B5 HC DNA

[0278] cagatacaactggaggagctgggggaggcgtgggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgtagcgtctggattcaccttcaagaactatggcatg  
cactgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtggtggcagttatgtgtatgatggaagtaataactatggagacccgtgaaggccgattc  
accatctccagagacaactccaagaacatgtgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgatgacacggctgtgtattactgtgcgaggtcggggaatagca  
gtggctggggcctttgactactggggccagggaaccctgggtcacctgtcctca (서열 번호: 33)

[0279] 클론 8B5 HC AA (CDRs 밑줄)

[0280] QIQLVESGGGVVQPRSLRLSCVASGFTFKNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI  
IWYDGSNEYYGDPVKGRFTISRDN  
SKNMLYLQMNSLRADDTAVYYCARSGIA  
VAGAFDYWGQGLTVTVSS (서열 번호: 34)

[0281] 클론 8B5 HC AA CDR1: NYGMH (서열 번호: 97)

[0282] 클론 8B5 HC AA CDR2: VIWYDGSNEYYGDPVKG (서열 번호: 35)

[0283] 클론 8B5 HC AA CDR3: SGIAVAGAFDY (서열 번호: 36)

[0284] 클론 8B5 LC DNA

[0285] gaaattgtgttgacgcagtcctccagacaccctgtctttgtctccaggggaaaaagccaccctctcctgcagggccagtcagagtgttagcagcagcttcttg  
gcctggtagcagcagaaacctggacaggtcccagtcctcatctatgttgcatccagaagggccgctggcatccctgacaggttcagtggcagtggtct  
gggacagacttactctcaccatcagcagactggagcctgaagattttggaatgtttactgtcaacactatggtaggacaccattcactttcgccctggg  
accaaagtgatatcaaacga (서열 번호: 37)

[0286] 클론 8B5 LC AA (CDRs 밑줄)

[0287] EIVLTQSPDTLSLSPGEKATLS  
CRASQSVSSSFLAWYQKPGQAPSLLIYVASRRAAGIPDRFSGSGSDFTLTISRLEPEDFGMFY  
QHYGRTPFTFGPG  
TKVDIKR (서열 번호:41)

[0288] 클론 8B5 LC AA CDR1: RASQSVSSSFLA (서열 번호: 38)

[0289] 클론 8B5 LC AA CDR2: VASRRAA (서열 번호: 39)

[0290] 클론 8B5 LC AA CDR3: QHYGRTPFT (서열 번호: 40)

[0291] 클론 4E9 HC DNA

[0292] caggtgcagctggcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaggctctcctgcaaggcttctggatcaccttaccggctactatata  
cactgggtgcgacaggccctgaacaaggccttgagtggtggatggatcaaccctaacagtggtggcacaactatgcacagaagtttcagggcagggtc

accatggccaggacacgtccatcagcacagtttacatggacctgagcaggctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagaatacgcggtggt  
aactcggctctttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctca (서열 번호: 98)

[0293] 클론 4E9 HC AA (CDRs 밑줄)

[0294] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGY~~YIH~~WVRQAPEQGLEWMGW~~INPN~~SGGTNYAQKFQGRVTMARDTSISTVYMDLSRLRSDDAVYYCARIRGG  
NSVFDYWGQGLTVTVSS (서열 번호: 42)

[0295] 클론 4E9 HC AA CDR1: GYYIH (서열 번호: 43)

[0296] 클론 4E9 HC AA CDR2: WINPNSSGGTNYAQKFQG (서열 번호: 44)

[0297] 클론 4E9 HC AA CDR3: IRGGSNSVFDY (서열 번호: 45)

[0298] 클론 4E9 LC DNA

[0299] gacatcgtgatgaccagctctccagactccctggctgtgtctctgggcgagaggccaccatcaactgcaagtcacccagagtattttatacacctccaac  
aataagaacttcttagcttggtagcagagaaccaggcgagcctcctaaactgctcatttctgggcatctatccgggaatccggggtccctgaccgattc  
agtggcagcgggtctgggacagatttcgctctcaccatcagcagcctgcaggctgaagatgtggcagttattactgtcaacaatattttagtactatgttc  
agttttggccaggggaccaagctggagatcaaacga (서열 번호: 46)

[0300] 클론 4E9 LC AA (CDRs 밑줄)

[0301] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSTQ~~SILY~~TSNNKNFLAWYQQKPGQPPKLLISWASIRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS~~SL~~QAEDVAVYYCQ~~QYF~~STMF  
SFGQGTKLEIKR (서열 번호: 47)

[0302] 클론 4E9 LC AA CDR1: KSTQSILYTSNNKNFLA (서열 번호: 48)

[0303] 클론 4E9 LC AA CDR2: WASIRES (서열 번호: 49)

[0304] 클론 4E9 LC AA CDR3: QQYFSTMF (서열 번호: 50)

[0305] 클론 11F11 HC DNA

[0306] caggtgcagctgcaggagtccggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctggaggctccatcagtagtggtgcatac  
tactggacttggatccgccagcaccagggaaggccctggagtggattgggtacatccattacagtgaggacacactccaaccctccctcaagagtcga  
attaccatatcgtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgaactctgtgactgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgagacaaggaggac  
tacgggtggtttgtttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtttcctca (서열 번호: 51)

[0307] 클론 11F11 HC AA (CDRs 밑줄)

[0308] QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIS~~SG~~AYYWTWIRQHPGKGLEWIGY~~IH~~YSGSTYSNPSLKS~~RIT~~ISLDTSKNQFSLKLSNVTAADAVYYCARQ~~ED~~  
YGG~~LF~~DYWGQGLTVTVSS (서열 번호: 52)

[0309] 클론 11F11 HC AA CDR1: SGAYYWT (서열 번호: 53)

[0310] 클론 11F1 HC AA CDR2: YIHYSGSTYSNPSLKS (서열 번호: 54)

[0311] 클론 11F1 HC AA CDR3: QEDYGG~~LF~~DY (서열 번호: 55)

[0312] 클론 11F11 LC DNA

[0313] gaaatagtgatgacgcagctctccagccaccctgtctgtgtctccaggggaaagaatcacctctcctgcagggccagtgcagtggtaccaccgacttagcc  
tggtaccagcagatgcctggacaggtccccggctcctcatctatgatgctccaccagggccactggtttccagccagattcagtggcagtggtctggg  
acagacttcacgctcaccatcagcagcctgcaggctgaagattttgcagtttatctactgtcaacattataaaacctggcctctcactttcggcggaggaggact  
aaggtggagatcaaacga (서열 번호: 56)

[0314] 클론 11F11 LC AA (CDRs 밑줄)

[0315] EIVMTQSPATLSVSPGERITLSCRASQSVTTDLAWYQQMPGQAPRLLIYDASTRATGFPARFSGSGSGTDFTLTIS~~SL~~QAEDFAVYYCQ~~HY~~KTWPLTFGGGT  
KVEIKR (서열 번호: 57)

[0316] 클론 11F11 LC AA CDR1: RASQSVTTDLA (서열 번호: 58)

[0318] 클론 11F1 LC AA CDR2: DASTRAT (서열 번호: 59)

- [0319] 클론 11F1 LC AA CDR3: QHYKTWPLT (서열 번호: 60)
- [0320] 구조체 10E3 CD28 DNA (신호 서열 볼드체)
- [0321] **ATGGCACTCCCCGTAACCTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAGGTGACCCTCAAAGAGTCTGGACCCGTGCTCGTAAAA**  
**CCTACGGAGACCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCCGGCTTCAGCCTCATCAATGCCAGGATGGGAGTTTCTGGATCAGGCAACCCGCCGAAAGGCCCTG**  
**GAATGGCTCGCACATATTTTCAGTAACGCTGAAAAAGCTATCGGACTTCTCTGAAAAGTCGGCTCACGATTAGTAAGGACACATCCAAGAGCCAAGTGGTG**  
**CTTACGATGACTAACATGGACCCTGTGGATACTGCAACCTATTACTGTGCTCGAATCCCTGGTTATGGCGGAAATGGGGACTACCACTACTACGGTATGGAT**  
**GTCTGGGGCCAAGGACCACGGTTACTGTTTCAAGCGAGGGGGAGGGAGTGGGGGTGGCGGATCTGGCGGAGGAGGCAGCGATATCCAGATGACGCAGTCC**  
**CCTAGTTCACTTTCCGCATCCCTGGGGGATCGGGTTACCATACATGCCGCGCGTCACAGGTATCCGGAATGATCTGGGATGGTACCAGCAGAAGCCGGGA**  
**AAGGCTCCTAAGCGCCTCATCTACGCCAGCTCCACCCTGCAGAGTGGAGTGCCCTCCCGGTTTTCAGGCAGTGGCTCCGGTACGGAGTTTACTCTTACAATT**  
**AGCAGCTGCAGCCAGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTTTGCAGCATAATAATTTCCCTGGACCTTTGGTCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAAAGAGCA**  
**GCCGCCATCGAAGTAATGTATCCCCCGGTACCTTGACAATGAGAAGTCAAATGGAACATTATCCATGTTAAGGGCAAACACCTCTGCCCTTCTCCACTG**  
**TTCCCTGGCCCTAGTAAGCCGTTTGGGTGCTGGTGGTAGTCGGTGGGTGCTGGCTTGTACTCTCTCTCTGTGACCGTCGCCTTTATAATCTTTGGGTC**  
**AGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGA**  
**GATTTGCTGCTATCGGAGCCGAGTGAAATTTCTAGATCAGTGTGCTCCCGCTATCAGCAGGACAGAATCAACTTTACAATGAGCTGAACCTGGGT**  
**CGCAGAGAAGAGTACGACGTTTGGACAAACGCCGGGGCCGAGATCCTGAGATGGGGGGGAGCCGAGAAGGAAGAATCTCAAGAAGGCCTGTACAACGAG**  
**CTTCAAAAAGACAAAATGGCTGAGGCGTACTCTGAGATCGCATGAAGGGCAGCGGAGACGAGGCAAGGGTCACGATGGCTGTATCAGGCGCTGAGTACA**  
**GCCACAAAGGACACCTATGACGCCCTCCACATGCAGGCACTGCCCCACGCTAG** (서열 번호: 61)
- [0322] 구조체 10E3 CD28 AA (신호 서열 볼드체; CDRs 밑줄)
- [0323] **MALPVTALLPLALLHAARP**QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLINARMGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSNAEKSYRTSLKSRLTISKDTSKSQV  
LTMTNMDPVDTATYYCARIPGYGGNGDYHYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPG  
KAPKRLIYASSTLQSGVPSRFSSGSGSGTEFTLTISSLPEDFATYYCLQHNNFPWTFGQGTKVEIKRAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPL  
FPGPSKPFWLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLG  
RREYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (서열 번호: 62)
- [0324] 구조체 10E3 CD28T DNA (신호 서열 볼드체)
- [0325] **ATGGCACTCCCCGTAACCTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAAGTTACTTTGAAGGAGTCTGGACCTGTACTGGTGAAG**  
**CCAACCGAGACACTGACACTCACGTGTACAGTGAGTGGTTTTCCTTGATCAACGCAAGGATGGGCGTCAGCTGGATCAGGCAACCCCTGGCAAGGCTCTG**  
**GAATGGCTCGCTCACATATTCAGCAATGCCGAAAAAGCTACCGGACAAGCCTGAAATCCCGCTGACTATTTCCAAGGACACTTCTAAGTCTCAGGTGGTG**  
**CTGACCATGACCAACATGGACCCGGTGACACCGCCACCTATTACTGCGCAAGAATCCCTGGGTATGGTGGGAATGGTGACTACCATTATTATGGGATGGAT**  
**GTGTGGGGGCAAGGCACAACCGTAACGGTCTCAAGCGTGGGGGAGGCTCAGGGGGCGGAGGCTCCGAGGTGGCGGCTCCGACATTCAGATGACCCAAAGC**  
**CCGTCCAGCCTGTCCGCCAGCCTGGGAGATAGAGTGACAATCACGTGTAGAGCTTCCAAGGGATAAGAAATGATCTCGGGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGC**  
**AAAGCCCCAAAAGGCTTATATATGCTAGTAGTACACTGCAGTCTGGAGTTCTTCCCGATTTCAGGTAGCGGCTCCGGTACAGAGTTACCCCTCACGATA**  
**AGTCACTCCAGCCTGAGGATTCGCAACGTACTACTGCCTCCAGCACAACAATTTTCCCTGGACTTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAGAGGGCC**  
**GCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTACCCCTGTTCCCTGGTCCATCAAGCCATTCTGG**  
**GTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCTCGCTTGTACTCTCTGCTCGTACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCAT**  
**AGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCCGAGTG**  
**AAATTTTCTAGATCAGCTGATGCTCCCGCTATCAGCAGGACAGAATCAACTTTACAATGAGCTGAACCTGGGTGCGAGAGAAGAGTACGACGTTTGGAC**  
**AAACCGCGGGGCCGAGATCCTGAGATGGGGGGGAGCCGAGAAGGAAGAATCCTCAAGAAGGCCTGTACAACGAGCTTCAAAAAGACAAAATGGCTGAGGCG**  
**TACTCTGAGATCGCATGAAGGGCAGCGGAGACGAGGCAAGGGTCACGATGGCTTGTATCAGGGCCTGAGTACAGCCACAAGGACACCTATGACGCCCTC**  
**CACATGCAGGCACTGCCCCACGCTAG** (서열 번호: 63)
- [0326] 구조체 10E3 CD28T AA (신호 서열 볼드체; CDRs 밑줄)
- [0327] **MALPVTALLPLALLHAARP**QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLINARMGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSNAEKSYRTSLKSRLTISKDTSKSQV  
LTMTNMDPVDTATYYCARIPGYGGNGDYHYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPG  
KAPKRLIYASSTLQSGVPSRFSSGSGSGTEFTLTISSLPEDFATYYCLQHNNFPWTFGQGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPF  
WLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLG  
RREYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (서열 번호: 64)
- [0328] 구조체 10E3 CD8 DNA (신호 서열 볼드체)

[0329] **ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCGGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGACGCCCGCAGGTGACACTCAAGGAATCAGGGCCCCGACTGGTGAAA**  
**CCTACTGAGACCCCTGACACTGACTTGCACCGTGTCTGGGTTCTCTCTGATTAACGCTCGAATGGGTGTGAGTTGGATACGCCAGCCTCCAGGGAAGGCTCTG**  
**GAGTGGTTGGCCACATTTTCTCCAACGCCGAGAAGAGCTACAGGACTAGTCTGAAGTCCAGACTTACCATTTCCAAAGACACAAGTAAATCACAGGTGGTG**  
**CTGACAATGACAAACATGGACCCGGTTGATACTGTACTATTATTGTGCCCGCATTCGCCGCTACGGCGGAATGGCGACTATCACTATTATGGTATGGAT**  
**GTCTGGGGGACAGGGACCACTGTACCGTGTCCAGCGGGGTGGTGGCAGCGGAGGTGGAGGGAGCGGTGGTGGGGGAGTGATATTCAGATGACCCAGAGC**  
**CCTAGCTCTCTTTCCGCTTCTCTGGGCGATAGAGTCACCATCACCTGCCGGGCTCTCAAGGCATCCGGAACGATCTTGGATGGTATCAGCAGAAGCCCGGC**  
**AAGGCACCAAAAAGGCTGATCTACGCATCAAGCACCTGCAATCTGGGTGCGCTCCCGTTTCTGGTTCTGGTAGTGGGACCGAGTTTACTCTGACTATT**  
**TCTTCCCTGCAGCCTGAGGACTTTGCTACGTACTATTGTCTGCAGCATAACAACCTCCCTGGACGTTCCGGCAGGGTACGAAAGTGAAATTAAGCGCGCC**  
**GCCGCCCTGTCCAATCCATTATGTATTCTCTCATTGTGCCAGTGTTCCTGCCCGCTAAACCCACAACCTACTCCGGCGCCCCGACCGCAACTCCCGCA**  
**CCTACCATCGCAAGCCAGCCATTGAGCCTCCGACCTGAGGCATGTAGACCAGCAGCCGGCGGTGCCGTGCACACAAGGGGACTGGATTTCGCTGCGACATA**  
**TATATTTGGGCCCCCTCTGGCTGGAACCTGTGGGTTCTGCTGCTCTCTCTCGTTATTACTGTATTGCAATCATCGAATAGATCCAAAAGAAGCCGCTG**  
**CTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACCTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGC**  
**CGAGTGAAATTTCTAGATCAGCTGATGCTCCCGCTATCAGCAGGGACAGAATCAACTTTACAATGAGCTGAACCTGGGTGCGAGAGAAGAGTACGACGTT**  
**TTGGACAAACGCCGGGCGGAGATCCTGAGATGGGGGGGAAGCCGAGAAGGAAGAATCCTCAAGAAGGCCTGTACAACGAGCTTAAAAAGACAAAATGGCT**  
**GAGGCGTACTCTGAGATCGGCATGAAGGGCAGCGGAGACGAGGCAAGGGTCACGATGGCTGTATCAGGGCCTGAGTACAGCCACAAAGGACACCTATGAC**  
**GCCCTCCACATGCAGGCACTGCCCCACGCTAG (서열 번호: 65)**

[0330] 구조체 10E3 CD8 AA (신호 서열 볼드체; CDRs 밑줄)

[0331] **MALPVTALLPLALLHAARP**QVTLKESGPVLVKPTETLTLCTVSGFSLINARMGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSNAEKSYRTSLKSRLTISKDTSKSQVV  
 LTMTNMDPVDATYYCARIPGYGGNGDYHYGYMDVWGQGTTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLASLGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQKPG  
 KAPKRLIYASTLQSGVPSRFSSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNFPWTFGQGTKVEIKRAAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPA  
 PTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS  
 RVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHGHDGLYQGLSTATKDTYD  
 ALHMQALPPR (서열 번호: 66)

[0332] 구조체 8B5 CD28 DNA (신호 서열 볼드체)

[0333] **ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCGGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGACGCCCGCAGATCCAGTTGGTGAATCAGGGGGCGGTGTGGTGCAG**  
**CCGGGTAGGAGCCTGAGACTGTATGCTGCGTGGCGTCTGGCTTACATTCAAGAACTACGGCATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCCGAAAGGGTTTGGAGTGG**  
**GTCCCGTGATCTGGTACGACGGATCTAATGAGTATTACGGAGATCCTGTGAAGGAAGGTTACCATCTCCCGCGACAATAGCAAAAATATGCTCTACCTG**  
**CAAATGAACCTACTCAGGGCGGATGATACGGCGGTCTACTATTGCGCTCGCTCAGGATTGCTGTGGCCGGCGCATTCGATTACTGGGACAGGGTACCTG**  
**GTGACAGTATCAAGCGGAGGCGCGGCTCTGGCGGCGGGGAGTGTGAGATTGTGTTGACACAGTCTCCCGATACCTGTCACTGTCA**  
**CCCGCGGAGAAGGCAACGCTGAGTTGCAGAGCAAGCCAGTCAGTCTCCTCTTCTTTCTGGCCTGGTATCAGCAAAAACAGGTCAGGCACCATCTCTCTG**  
**ATTTACGTTGCCAGCAGACGGGCGGTGGCATTCCCGACAGGTTCTCTGGAAGCGGATCTGGGACCGATTTTACCCTGACAATTAGCCGCTTGGAGCCCGAA**  
**GACTTTGGTATGTTTTACTGCCAGCACTACGGAAGGACACCTTTACATTTTGCCCGGGCACGAAAGTCGATATAAACGCGCAGCCGCCATTGAAGTAATG**  
**TACCCACCACCTTATTTGACAATGAAAAGTCCAATGGTACCATTATTCACGTCAAGGGAAGCATCTCTGTCCAAGCCCTCTGTTCCCGGCCCCCTCCAAA**  
**CCATTCTGGGTGCTGGTGGTCTGCGCGGAGTTCTGGCCTGCTATTCTCTGCTCGTACTGTTGCATTATCATTTTCTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGC**  
**CTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGG**  
**AGCCGAGTGAAATTTCTAGATCAGCTGATGCTCCCGCTATCAGCAGGGACAGAATCAACTTTACAATGAGCTGAACCTGGGTGCGAGAGAAGAGTACGAC**  
**GTTTTGGACAAACGCCGGGCGGAGATCCTGAGATGGGGGGGAAGCCGAGAAGGAAGAATCCTCAAGAAGGCCTGTACAACGAGCTTAAAAAGACAAAATG**  
**GCTGAGGCGTACTCTGAGATCGGCATGAAGGGCAGCGGAGACGAGGCAAGGGTCACGATGGCTGTATCAGGGCCTGAGTACAGCCACAAAGGACACCTAT**  
**GACGCCCTCCACATGCAGGCACTGCCCCACGCTAG (서열 번호: 67)**

[0334] 구조체 8B5 CD28 AA (신호 서열 볼드체)

[0335] **MALPVTALLPLALLHAARP**QIQLVESGGGVVQPRSLRLSCVASGFTFKNYGMHWVRQAPGKLEWVAVIWYDGSNEYYPDVPKGRFTISRDN SKNMLYL  
 QMNSLRADDTAVYYCARSGI AVAGAFDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPDTLSLSPGEKATLSRASQSVSSSFLAWYQKPGQAPSL  
 IYVASRRAAGIPDRFSGSGSDFTLTISRLEPEDFGMFYCYHGRTPFTFGPGTKVDIKRAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIHVKGKHLCPSPFPGPSK  
 PFVWL VVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREYD  
 VDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (서열 번호: 68)

[0336] 구조체 8B5 CD28T DNA (신호 서열 볼드체)

[0337] **ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCGGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGACGCCCGCAGATTACGCTCGTGAGTCAGGTGGTGGCGTGGTTACG**



CCCGACGGTCCCTGCGACTCTCTTGTGTGGCAAGCGGATTTACCTTTAAGAACTATGGCATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCTGGAAAAGGACTGGAGTGG  
GTTGCTGTGATCTGGTACGACGGGTCCAACGAATATTATGGCGATCCTGTGAAGGGACGGTTTACAATCTCACGCGATAACTCAAAGAACATGCTGTACCTG  
CAAATGAACCTCTCTGCGCGCTGATGACACTGCCGTGTATTATTGCGCTCGGAGTGGTATCGCCGTCGAGGAGCATTGATTATTGGGGGCAAGGGACCCCTC  
GTGACAGTGAAGTTCGGAGGGGGAGGTTCTGGTGGAGGCGGCTCTGGTGGGGGAGGCAGCGAGATCGTTCTGACCCAGTCTCCTGACACTGTCACTGTCC  
CCTGGTGAAGGACCACTGTCTGTAGAGCGTCCCAGAGCGTTTCCAGTTCCCTTCCTTGATGGTATCAACAAAAACCCGGGAGGCTCCAAGCTTGCTG  
ATCTACGTGGCCAGCCGCGGGCCGAGGCATCCCTGATAGGTTTAGCGGTTCTGGGAGCGGGACGGACTTCACCTTGACAATATCACGGCTGGAACCCGAA  
GACTTCGGAATGTTTTATTGCCAGCACTACGAAGAATCCATTACCTTTGGCCCGGAACGAAGGTAGACATCAAGAGAGCAGCAGCCCTCGACAACGAG  
AAATCCAATGAACCATTTATCCATGTGAAGGGGAAACATCTCTGCCCTTACCATTGTTCCCTGGACCCAGCAAGCCTTTTGGGTTCTGGTCGTGGTGGG  
GGCGTCTGGCTTGTACTCCCTCCTCGTTACAGTCGCCTTCATAATCTTTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATG  
ACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCCGAGTGAAATTTTCTAGATCAGCT  
GATGCTCCCGCTATCAGCAGGGACAGAATCAACTTTACAATGAGCTGAACCTGGGTGCGAGAGAAGAGTACGACGTTTGGACAAACGCCGGGGCCGAGAT  
CCTGAGATGGGGGGAAGCCGAGAAGGAAGAATCCTCAAGAAGGCTGTACAACGAGCTTCAAAAAGACAAAATGGCTGAGGCGTACTCTGAGATCGGCATG  
AAGGGCGAGCGAGACGAGGCAAGGTCACGATGGCTGTATCAGGGCTGAGTACGCCACAAAGGACACCTATGACGCCCTCCACATGCAGGCACTGCC  
CCACGCTAG (서열 번호: 69)

[0338] 구조체 8B5 CD28T AA (신호 서열 볼드체)

[0339] **MALPVTALLPLALLHAARP**QIQLVESGGGVVQGRSLRLSCVASGFTFKNYGMHWVRQAPGKLEWVAVIWDGSNEYYGDPVKGRFTISRDN SKNMLYL  
QMNSLRADDTAVYYCARSGI AVAGAFDYWGQTLVTVSSGGGSGGGSGGGGSEI VLTQSPDTLSLSPGEKATLSRASQSVSSSLAWYQQKPGQAPSL  
IYVASRRAAGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFGMFYQHYGRTPFTFGPGTKVDIKRAALDNEKSNGTI IHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVVLVVG  
GVLACYSLLVTAFAIFWVRSKRSLRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRD  
PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (서열 번호: 70)

[0340] 구조체 8B5 CD8 DNA (신호 서열 볼드체)

[0341] **ATGGCACTCCCCGTAAC**TGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAGATACAGCTTGTCGAATCCGGTGGCGGGGTGGTGCAG  
CCTGGACGCAGCCTCGCGCTTCTTGTGCTGCCAGCGGATTTACCTTCAAGAACTACGGGATGCATTGGGTCCGCCAGGCACCCGCAAGGCCTTGAGTGG  
GTTGCAGTGTATCTGGTACGACGGCAGTAACGAGTATTATGGCGACCCCGTGAAGGGAAGGTTTACTATTTCAAGAGATAATAGTAAGAACATGTTGTATCTG  
CAAATGAACAGTCTGAGAGCGGACGACACTGCCGTGTACTACTGTGCTCGCTCCGGCATCGCTGTGGCAGGGGCCTTTGACTACTGGGTGAGGGGACGCTG  
GTCACGGTTAGTTCGGGGGCGGTGGTTCGGGAGGAGCGGTTCCGGCGGCGCGGATCAGAAATCGTTCCTTACTCAGAGTCCCGATACGCTGTCTTGTCT  
CCGGGAGAAAAGCCACACTGAGCTCGCGAGCCTCACAGTCAGTAAGTTCCTTATTCTCGCTGGTACCAGCAAAAACCGGGGAGGCCCCCTTCCTGCTT  
ATCTACGTGGCCTCTAGGAGAGCCGCGGTATTCCTGACCGGTTACGCGGAAGTGGTTCGGGACTGATTTTACGCTCAGATCTCCCGATTGGAGCCCGAG  
GATTTCCGGATGTTCTACTGTGTCAGCATTATGAAGAAGCCCTTTACCTTCGGTCCGGGAAGTAAAGTTGATATTAAGCGGGTGTGCCCTTAGCAACTCC  
ATCATGTATTTTTCTCACTTCGTGCCAGTATTCCTGCCAGCAAACCGACCAACCCAGCACCTAGACCTCCTACTCCCGTCCACCACATAGCTTCACAG  
CCGCTGAGTTTGAGGCCAGAGGCTGTGCGCTGTGTCAGGCGGAGCAGTTCACACCAGGGGACTTGACTTTGCATGTGACATCTATATTTGGGTCCACTG  
GCGGGAACCTGCGGGGTGCTCCTTTTGTCACTCGTTATCACACTGTATTGAATCATAGGAATAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATG  
AATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCCGAGTGAAATTTTCTAGA  
TCAGTGATGCTCCCGCTATCAGCAGGGACAGAATCAACTTTACAATGAGCTGAACCTGGGTGCGAGAGAAGAGTACGACGTTTGGACAAACGCCGGGGC  
CGAGATCCTGAGATGGGGGGAAGCCGAGAAGGAAGAATCCTCAAGAAGGCTGTACAACGAGCTTCAAAAAGACAAAATGGCTGAGGCGTACTCTGAGATC  
GGCATGAAGGGGAGCGGAGACGAGGCAAGGTCACGATGGCTGTATCAGGGCTGAGTACAGCCACAAAGGACACCTATGACGCCCTCCACATGCAGGCA  
CTGCCCCACGCTAG (서열 번호: 71)

[0342] 구조체 8B5 CD8 AA (신호 서열 볼드체)

[0343] **MALPVTALLPLALLHAARP**QIQLVESGGGVVQGRSLRLSCVASGFTFKNYGMHWVRQAPGKLEWVAVIWDGSNEYYGDPVKGRFTISRDN SKNMLYL  
QMNSLRADDTAVYYCARSGI AVAGAFDYWGQTLVTVSSGGGSGGGSGGGGSEI VLTQSPDTLSLSPGEKATLSRASQSVSSSLAWYQQKPGQAPSL  
IYVASRRAAGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFGMFYQHYGRTPFTFGPGTKVDIKRAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQ  
PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLVSLVITLYCNHRNRSKRSLRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSR  
SADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA  
LPPR (서열 번호: 72)

[0344] 구조체 4E9 CD28 DNA (신호 서열 볼드체)

[0345] **ATGGCACTCCCCGTAAC**TGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGAGTGGGGCAGAAGTAAAGAAG  
CCTGGTGCCTCTGTCAAAGTTAGTTGCAAAGCATCTGGGTATACCTTACCGGTTACTATATCCATTGGGTTCGCGAGCCCCGAGCAGGGACTGGAGTGG

ATGGGCTGGATCAACCCAAATTCAGGCGGCTAACTATGCTCAAAAGTTCCAGGGCAGGGTCACAATGGCCCGGATACTTCAATTAGCACCGTCTATATG  
GATCTTAGTCGGCTGCGCAGTGACGATACCGCTGTCTACTATTGCGCAAGGATCAGGGGCGGCAATTCTGTTTTGACTATTGGGGCCAGGAACACTGGTG  
ACCGTCTCCTCTGGTGGAGGCGGTAGTGGTGGAGGCGGGTCCGAGGAGGGGCTCCGATATAGTGATGACTCAAAGTCCCGATAGCTTGGCAGTATCTCTT  
GGGGAACGCGCCACTATTAAGTAAATCCACCCAGTCCATTCTCTATACCTCTAACAACAAGAAATTTCTCGCGTGGTATCAGCAAAAACCCGGGCAGCCA  
CCTAAACTGCTTATATCTGGGCCAGCATCAGGAGTCCGGCGTCCCTGATCGGTTACAGCGGTAGTGGCAGCGGGACAGACTTCGCTCTGACCATCAGTAGC  
CTCCAGGCTGAAGATGTCGACGTGTATTATTGCCAGCAGTACTTCCAGCAGATGTTTAGCTTCGGGCAGGGAACCAAGCTGGAATAAAGAGAGCTGCAGCA  
ATCGAGGTGATGTACCCACCTCCATATCTGGACAATGAAAAGTCCAATGGCACTATCATAACGTAAGGGCAACACCTGTGTCCATCTCCACTTTTCCCG  
GGCCCGTCTAAACCTTTCTGGGTGCTGGTGGTGGTGGGCGAGTCTGGCCTGTTATTACTGCTGGTCAACCGTGGCTTTCATCATTTTTTGGGTAAGATCC  
AAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTC  
GCTGCCTATCGGAGCCGAGTGAAATTTTCTAGATCAGCTGATGCTCCCGCTATCAGCAGGGACAGAATCAACTTTACAATGAGCTGAACCTGGGTCGAGCA  
GAAGAGTACGACGTTTTGGACAAACGCCGGGCGGAGATCTGAGATGGGGGGAAGCCGAGAAGGAAGAATCCTCAAGAAGCGCTGTACAACGAGCTTCAA  
AAAGACAAAATGGCTGAGGCGTACTCTGAGATCGGCATGAAGGGCGAGCGGAGACGAGGCAAGGGTCACGATGGCTTGATCAGGGCTGAGTACAGCCACA  
AAGGACACCTATGACGCCCTCCACATGCAGGCACTGCCCCACGCTAG (서열 번호: 73)

[0346] 구조체 4E9 CD28 AA (신호 서열 볼드체)

[0347] **MALPVTALLPLALLHAARP**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTGYIHWVRQAPFQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMARDTSISTVYM  
DLSRLRSDDTAVYYCARIRGNSVFDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSTQSIILYTSNNKNFLAWYQKPGQP  
PKLLISWASIRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTSSLQAEDVAVYYCQYFSTMFSGQGKTLEIKRAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIHVKGKHLCPSPFP  
GPSKPFVWL VVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRR  
EEYDVLDRKRRDPEMGGKPRRNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (서열 번호: 74)

[0348] 구조체 4E9 CD28T DNA (신호 서열 볼드체)

[0349] **ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCGGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGACGCCCCG**CAGGTACAGCTGGTGCAGAGCGGGCCGAGGTCAAAAAG  
CCCCGGGCTTCAGTTAAGGTTAGCTGCAAGGCTTCCGGCTACACCTTTACCGGTTACTATATTCACTGGGTTAGACAGGCACCTGAGCAAGGACTGGAGTGG  
ATGGGCTGGATTAACCCCAATAGCGGTGGGACCACTACGCCCAGAAGTTTCAAGGCCGAGTGACAATGGCACGAGACACCTCCATTTCCTGCTGATACATG  
GACTTGAGCCGCTCAGGTGAGACGACCGCAGTGTACTACTGTGCGCAATCCGCGCGGAAACAGCGTGTGTTGACTACTGGGTCAGGGCAGCTTGGTG  
ACCGTGTCTTCCGAGGGGGGGGATCTGGTGGCGGGGGTCCGCGGAGGCGGTAGTGATATTGTGATGACTCAGTCACCGGACAGCTTCTGCTGTTCACTT  
GGTGAGAGGGCCACCATAAATTGTAAGACACCCAGAGCATTCTCTACACATCTAACAACAAAAATTTCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGACAGCCA  
CCCAATTGCTGATTAGCTGGGCAGCATTCGAGAATCTGGGGTCCGACCGCTTTTCCGGGTCTGGCTCTGGGACCGACTTCGCTTTGACCATAAGCTCT  
CTTCAGGCCGAAGACGTCGAGTATACTATTGTCAACAGTATTTTCTACCATGTTTTCCTTCGGCCAGGGAACCTAAGTTGGAGATCAAGAGAGCAGCTGCA  
TTGGATAATGAGAAGTCCAATGGCACTATTATCCAGTGAAAGGTAAACACCTGTGTCCCTACCCCTGTTTCCAGGACCTAGTAAACATTCTGGGTCTTG  
GTTGTAGTCGGGGCGTTTGGCATGTTATTCCTTCTGTGACAGTCGCTTTATCATTCTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGAT  
TACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCTATCGGAGCCGAGTGAAATTT  
TCTAGATCAGCTGATGCTCCGCTATCAGCAGGGACAGAATCAACTTTACAATGAGCTGAACCTGGGTCGAGAGAAGAGTACGACGTTTTGGACAAACGC  
CGGGCCGAGATCCTGAGATGGGGGGAAGCCGAGAAGGAAGAATCCTCAAGAAGGCCTGTACAACGAGCTTCAAAAAGACAAAATGGCTGAGGCGTACTCT  
GAGATCGGCATGAAGGGCGAGCGGAGACGAGCAAGGGTCACGATGGCTTGATCAGGGCCTGAGTACAGCCACAAGGACACCTATGACGCCCTCCACATG  
CAGGCACTGCCCCACGCTAG (서열 번호: 75)

[0350] 구조체 4E9 CD28T AA (신호 서열 볼드체)

[0351] **MALPVTALLPLALLHAARP**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTGYIHWVRQAPFQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMARDTSISTVYM  
DLSRLRSDDTAVYYCARIRGNSVFDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSTQSIILYTSNNKNFLAWYQKPGQP  
PKLLISWASIRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTSSLQAEDVAVYYCQYFSTMFSGQGKTLEIKRAAALDNEKSNGTIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVWL  
VVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDR  
RGRDPEMGGKPRRNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (서열 번호: 76)

[0352] 구조체 4E9 CD8 DNA (신호 서열 볼드체)

[0353] **ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCGGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGACGCCCCG**CAAGTTCAGCTTGTGCAGAGCGGAGCTGAGGTGAAAAA  
CCAGGCGCCTCCGTTAAGGTGCTTGCAAAGCCAGCGGATACACATTTACCGGTTACTATATTCACTGGGTGAGGCAGGCCCTGAACAGGCGCTTGAATGG  
ATGGGCTGGATCAATCCAAATTCGGGGGAACCAATTATGCTCAGAAATTTACGGGCAGAGTGACAATGGCCAGGACACCTCAATCAGCAGAGTCTACATG  
GACCTGAGCCGCTGAGGTCTGATGACACAGCGTCTACTACTGTGCCCGATCAGAGGGGGAACAGTGTCTTGACTATTGGGGCAGGGAACCTGGTG  
ACTGTCTCCTCCGGGGAGGGGTAGCGGGGAGGCGGAGCGGCGGGGTGGTTCTGACATTGTTATGACCAATCCCCAGACTCTCTGGCCGTGAGCCTG

GGTGAGAGAGCCACCATCAATTGCAAGTCCACCCAGAGCATACTCTATACGTCAAACAATAAGAATTTCTGCGGTGGTATCAGCAAAAGCCGGGTCAACCA  
CCCAAGTTGTTGATTAGCTGGGCATCAATTCGAGAATCTGGCGTCCCTGATAGGTTTAGCGGGAGCGGTAGTGGAACCGACTTTGCGCTGACCATTTTCATCC  
CTTCAGGCAGAGGACGTGGCTGTGTATTACTGTCAACAGTACTTCAGCACGATGTTTTCTTTCGCGCCAGGGGACGAAGCTGGAGATAAAGCGGGCCGAGCA  
CTCAGCAACAGCATCATGTACTTTTCTCATTTCTGTCCTAGTTTCTCCCGCCAAACCCACCACTACCCCTGCTCTAGGCCTCCCACTCCCGCACCACC  
ATTGCTTCCCAACCTCTGTCAATTGAGGCCGAAGCCTGCAGACCTGCCCGAGGAGGGGTGTGCACACCCGCGGTCTGGATTTTGCTGTGATATCTACATT  
TGGGCCCCCTTGGCCGAACCTGCGGAGTGTGTGCTGAGCCTTGTATACGTTGTACTGTAATCACAGAAACAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCAT  
AGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCTATCGGAGCCGAGTG  
AAATTTTCTAGATCAGCTGATGCTCCCGCTATCAGCAGGGACAGAATCAACTTTACAATGAGCTGAACCTGGGTGCGAGAGAAGAGTACGACGTTTTGGAC  
AAACGCCGGGGCCGAGATCCTGAGATGGGGGGAAGCCGAGAAGGAAGAATCCTCAAGAAGGCCTGTACAACGAGCTTCAAAAAGACAAAATGGCTGAGGCG  
TACTCTGAGATCGGCATGAAGGGCGAGCGGAGACGAGGCAAGGGTCACGATGGCTTGATCAGGGCCTGAGTACAGCCACAAGGACACCTATGACGCCCTC  
CATATGCAGGCACTGCCCCACGCTAG (서열 번호: 77)

[0354] 구조체 4E9 CD8 AA (신호 서열 볼드체)

[0355] **MALPVTALLPLALLHAARP**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYIHWVRQAPEQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMARDTSISTVYMDL  
SRLRSDDTAVYYCARIRGNSVFDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKTSQSLYTSNNKNFLAWYQQKPGQP  
PKLLISWASIRESGVPDRFSGSGSTDFALTISSLQAEDVAVYYCQYFSTMFSGQGKTLEIKRAAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPT  
IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCNHRNRSKRSLRHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRV  
KFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDAL  
HMQALPPR (서열 번호: 78)

[0356] 구조체 11F11 CD28 DNA (신호 서열 볼드체)

[0357] **ATGGCACTCCCCGTA**ACTGCTCTGCTGCTGCGGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGACGCCCGCAGGTGCAGCTCCAAGAGTCAGGACCAGGACTTGTCAAA  
CCAAGCCAGACCCCTACGCTTACCTGCACCGTCAGCGGGGGTCCATCAGCTCTGGGGCTTACTACTGGACATGGATACGACAGCATCCCGGTAAAGGTCTG  
GAGTGGATCGGGTACATACACTATAGTGGTTCCACATATTCTAATCCATCTCTTAAGAGTCGAATTACAATTTCACTCGATACTTCAAAGAATCAGTTCAGC  
TTGAAACTGAACTCCGTAGCCGCGGTGACACCGCGGTGTACTACTGTGCACGCCAAGAGGATTATGGCGGACTGTTTCGATTATTGGGGCAGGGAAGTCTC  
GTGACAGTGAGCTCCGCGGGGGCGGCAGCGGTGGGGTGAAGTGTGGAGGGGGCAGCGAGATCGTATGACCCAGAGTCTGCCACACTGTCAGTGAGT  
CCTGGGGAGCGAATCACACTTCTGTGCGAGCGTCTCAGTCCGTGACCACGGACCTGGCGTGGTACCAGCAGATGCCAGGCCAGGCCCAAGACTCCTGATC  
TACGACGCTTCTACCCGCGCTACTGGTTTCCCGCCAGATTCTCCGGAAGCGGGTCCGGGACGGATTTTACACTTACCATCTCTTCATTGCAGGCTGAGGAT  
TTTGCCGTGTACTACTGTGACATTACAAAACCTGGCCCCCTACTTTCGGGGGCGGAACAAAAGTGGAATTAACCGGCAGCAGCTATTGAGGTGATGTAC  
CCACCCCCCTACCTGGACAACGAGAAATCCAATGGCACCATCATCCAGTTAAGGTAAGCACTTGTGTCCCTCACCCTCTTCCCTGGGCTAGCAAGCCA  
TTCTGGGTCTGTGGTGTGTTGGGAGGCGTGTGGCTGTATTCCCTCTGGTTACCGTTGCTTTATCATATTTTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCTG  
CTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCTTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCTATCGGAGC  
CGAGTGAAATTTCTAGATCAGCTGATGCTCCCGCTATCAGCAGGGACAGAATCAACTTTACAATGAGCTGAACCTGGGTGCGAGAGAAGAGTACGACGTT  
TTGGACAAACGCCGGGCGGAGATCCTGAGATGGGGGGAAGCCGAGAAGGAAGAATCCTCAAGAAGGCCTGTACAACGAGCTTCAAAAAGACAAAATGGCT  
GAGGCGTACTCTGAGATCGGCATGAAGGGCGAGCGGAGACGAGGCAAGGGTCACGATGGCTTGATCAGGGCCTGAGTACAGCCACAAGGACACCTATGAC  
GCCCTCCACATGCAGGCACTGCCCCACGCTAG (서열 번호: 79)

[0358] 구조체 11F11 CD28 AA (신호 서열 볼드체)

[0359] **MALPVTALLPLALLHAARP**QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGAYYWTWIRQHPGKGLEWIGYIHYSGSTYSPNSLKSRTISLDTSKNQFS  
LKLNSVTAADTAVYYCARQEDYGGFLDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERITLSCRASQSVTTDLAWYQQMPGQAPRLLI  
YDASTRATGFPARFSGSGSTDFLTISLQAEDFAVYYCQHYKTWPLTFGGGKTKEIKRAAIEVMYPPPYLDNEKNGTIHVKGKHLCPSPPLFPGPSKP  
FWVLVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLRHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREYDVL  
DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (서열 번호: 80)

[0360] 구조체 11F11\_CD28T\_DNA (신호 서열 볼드체)

[0361] **ATGGCACTCCCCGTA**ACTGCTCTGCTGCTGCGGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGACGCCCGCAGGTGCAGTTGCAGGAGAGCGGGCAGGCCTGGTGAAG  
CCCAGCCAAACACTGAGCCTACCTGTACTGTGTCGGTGGTAGCATTTCCAGCGGGGCGTATTATTGGACATGGATACGCCAACACCCCTGGAAAAGGGTTG  
GAGTGGATTGGATACATCCATTATTCTGGGTCCACCTATAGTAACCCCTTCTCTCAAGTCTCGCATTACTATTAGTTTGGATACCTCTAAGAATCAGTTTAGT  
CTGAAGCTGAACAGTGTAACCGCCGCGGACACCGCGGTCTACTACTGTGCTAGGCAGGAGGATTACGGGGGACTGTTTCGATTACTGGGGCAGGGGACATTG  
GTCACCGTTTCAAGCGGGGGCGGCGATCTGGCGGAGGGGATCTGGAGGCGGAGGCTGTGAGATCGTAATGACTCAGAGCCAGCCACCTGTCCGTCTCT  
CCCGCGAACGCATCACTCTGAGCTGTAGGGCATCAGACTGTGTACCACAGATCTGGCTTGGTATCAACAAATGCCTGGGCAGGCCCCGCGACTGTTGATT

TATGACGCCTCTACGCGGGCCACAGGATTTCTGCCCGGTTCTCCGGGTCTGGTCTTGGCACCGATTTTACCTTGACAATCAGTAGCTTGCAGGCAGAAGAT  
TTCGCTGTGTATTACTGCCAACATTATAAGACATGGCCTTTGACATTCGGCGGGGGAACCAAAGTGGAGATCAAACGCGCCGAGCCCTGGACAATGAGAAG  
TCTAATGGGACCATCATTACGTCAAAGGGAACACCTGTGCCCTCTCCTCTGTTCCAGGCCCTTCTAAGCCCTTCTGGGTCTCGTGGTGGTGGCGGT  
GTCCTGGCCTGTATTCCCTTCTGTGACAGTGGCCTTTATCATTTTTTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACT  
CCACGCCGCTTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCTGCTGCCATCGGAGCCGAGTGAAATTTTCTAGATCAGCTGAT  
GCTCCCGCTATCAGCAGGGACAGAATCAACTTTACAATGAGCTGAACCTGGGTGCGAGAGAAGAGTACGACGTTTTGGACAAACGCCGGGGCCGAGATCCT  
GAGATGGGGGGAAGCCGAGAAGGAAGAATCCTCAAGAAGGCCTGTACAACGAGCTTCAAAAAGACAAAATGGCTGAGGCGTACTCTGAGATCGGCATGAAG  
GGCGAGCGGAGACGAGGCAAGGGTCACGATGGCTGTATCAGGGCCTGAGTACAGCCACAAAGGACACCTATGACGCCCTCCACATGCAGGCACTGCCCCCA  
CGCTAG (서열 번호: 81)

[0362] 구조체 11F11 CD28T AA (신호 서열 볼드체)

[0363] **MALPVTALLPLALLHAARP**QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGAYYWTWIRQHPGKGLEWIGYIHYSGSTYSNPSLKSRIITISLDTSKNQFS  
LKLNSVTAADTAVVYCARQEDYGGFLDYWGQTLVTVSSGGGSGGGGSGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERITLSCRASQSVTTDLAWYQMPGQAPRLI  
YDASTRATGFPARFSGSGSGTDFLTITSSSLQAEDFVYVYQHYKTWPLTFGGGTKEIKRAAALDNEKSNGTIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVWL VVVG  
VLACYSLLVTAFIIFWVRSKRSLRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDP  
EMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (서열 번호: 82)

[0364] 구조체 11F11 CD8 DNA (신호 서열 볼드체)

[0365] **ATGGCACTCCCCGTA**ACTGCTCTGCTGCTGCGGTTGGCATTGCTCCTGCACGCGCAGCGCCGAGGTACAGTTGCAGGAAAGCGCCCCGGCCTTGTA  
CCAAGCCAGACTCTCAGTTTGACTTGCACCGTCTCAGGAGGAAGCATTTCAGTGGGGCTTATTATTGGACTTGGATTGCGCAGCATCCTGGGAAAGGGTTG  
GAATGGATCGGTTATATTATTATAGCGGTAGCACCTATTCCAATCCGTCCTTGAAGGAGAGAATCACTATTTCACTCGACACCTCTAAGAACCAGTTCACT  
CTCAAACTGAACCTCGTGACAGCGCGGACACAGCTGTGTACTACTGTGCACGGCAAGAAGATTATGGGGGGCTGTTGATTATTGGGGCAAGGCACACTG  
GTGACAGTATCAAGCGGTGGAGAGGCTCCGGGGCGGAGGAAGTGGAGGCGGGGGAGCGAAATTGTGATGACCCAGTCTCCAGCCACGCTGTCACTGTCT  
CCGGGAGAACGCATAACCTCTCTCGCGGGCCAGTCAGTCCGTACGACCGATTGGCTTGGTATCAACAGATGCCTGGGCAAGGCCCCCGCTTGCTGATC  
TATGACGCCTCCACCAGAGCAACTGGTTTCCCGCCCGGTTACGCGATCTGGAAGCGGTACAGATTTTACACTTACCATCTCATCTATTGAAGCTGAGGAT  
TTTGCCGTGTACTACTGCCAGCACTACAAGACCTGGCCTTTGACGTTGCGCGCGGAACAAAAGTGGAGATTAAGAGAGCGCTGCCCTCAGTAACCTCAATC  
ATGTACTTTAGTCACTTTGTGCTGTGTTTCTGCCAGCAAGGCAACACCACACAGCACCAGCGCCCTCCAACGCTGCCCAACCATCGCTCCAGCCT  
CTGAGCTTGAGGCTGAGGCTTGTCGCCAGCTGCTGGAGGTGCTGTGCATACAGGAGTGGATTTCGCTGCGATATCTATATCTGGGCACCACTTGCC  
GGTACTTGTTGGTGTGTTGCTGCTCTCACTGGTCATCAGCTGTACTGTAAACATAGGAATAGATCCAAAAGAAGCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAAT  
ATGACTCCACGCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCTATCGGAGCCGAGTGAAATTTTCTAGATCA  
GCTGATGCTCCGCTATCAGCAGGGACAGAATCAACTTTACAATGAGCTGAACCTGGGTGCGAGAGAAGAGTACGACGTTTTGGACAAACGCCGGGGCCGA  
GATCTGAGATGGGGGGAAGCCGAGAAGGAAGAATCCTCAAGAAGGCTGTACAACGAGCTTCAAAAAGACAAAATGGCTGAGGCGTACTCTGAGATCGGC  
ATGAAGGGGAGCGGAGACGAGGCAAGGGTCACGATGGCTGTATCAGGGCCTGAGTACAGCCACAAAGGACACCTATGACGCCCTCCACATGCAGGCACTG  
CCCCACGCTAG (서열 번호: 83)

[0366] 구조체 11F11 CD8 AA (신호 서열 볼드체)

[0367] **MALPVTALLPLALLHAARP**QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGAYYWTWIRQHPGKGLEWIGYIHYSGSTYSNPSLKSRIITISLDTSKNQFS  
LKLNSVTAADTAVVYCARQEDYGGFLDYWGQTLVTVSSGGGSGGGGSGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERITLSCRASQSVTTDLAWYQMPGQAPRLI  
YDASTRATGFPARFSGSGSGTDFLTITSSSLQAEDFVYVYQHYKTWPLTFGGGTKEIKRAAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQP  
LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCNHRNRSKRSLRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRS  
ADAPAYQQGNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL  
PPR (서열 번호: 84)

[0368] 인간 FLT3 NM\_004119 AA

[0369] MPALARDGGQLPLL VVFSAMIFGTITNQDLPVICKVLINHKNDSSVGKSSSYPMVSESPEDLGCALRPQSSGTVEAAAVEVDVSASITLQVLVDAPGNIS  
CLWVFKHSSLNCQPHFDLQNRGVSMVILKMTETQAGEYLLFIQSEATNYTILFTVSIRNTLLYTLRRPYFRKMENQDALVCISSEVPEPIVEWVLCDSSQGE  
SCKEESPAVVKKEEKVLHELFGTDIRCCARNELGRECTRLFTIDLNQTPQTTLPLFLKVGEPWLIRCKAVHVNHGFLTWELNKALEEGNYFEMSTYSTN  
RTMIRILFAFVSSVARNDTGYTCSSSKHPSQSALVTIVEKGFINATNSSEDYEIDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTWTFSRKSFPEQKGLDNGYSISKFCN  
HKHQPEYIFHAENDDAQFTKMTFLNIRRPQVLAESASQASCFSDGYPLPSWTWKKCSKSPNCTEEITEGVWNRKANRVFGQVWSSSTLNMSEAIGKF  
LVKCCAYNSLGTSCETILLNSPGFPFIQDNISFYATIGVCLLFIVVLTLICHYKKQFRYESQLQMVQVTGSSDNEYFYVDFREYEDLKWEFPRENLEF  
GKVLGSGAFGKVMNATAYGISKTGVSIQVAVKMLKEKADSSEREALMSELKMMTQLGSHENIVNLLGACTLSGPIYLIFEYCCYGDLLNYLRSKREKFHRTW

TEIFKEHNFSFYPTFQSHPNSSMPGSREVDIHPDSDQISGLHGNSFHSEDEIEYENQKRLEEEEDLNVLTFEDLLCFAYQVAKGMEFLEFKSCVHRDLAARN  
VLVTHGKVVKICDFGLARDIMSDSNVVRGNARLPVKWMAPESLFEGIYTIKSDVWSYGILLWEIFSLGVNPPYGPVPDANFYKLIQNGFKMDQPFYATEEII  
YIIMQSCWAFDSRKRPSFPNLTSLGCLADAEAMYQNVDRVSECPHTYQNRPFPSREMDLGLLSPQAQVEDS (서열 번호: 85)

[0370] CAR 신호 펩티드 DNA

[0371] ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGACGCCCG (서열 번호: 86)

[0372] CAR 신호 펩티드: MALPVTALLPLALLHAARP (서열 번호: 87)

[0373] scFv G4S 링커 DNA

[0374] GGCGGTGGAGGCTCCGAGGGGGGGGCTCTGGCGGAGGGGGCTCC (서열 번호: 88)

[0375] scFv G4s 링커: GGGSGGGSGGGGS (서열 번호: 89)

[0376] scFv Whitlow 링커 DNA

[0377] GGGTCTACATCCGGCTCCGGAAGCCCGAAGTGGCGAAGGTAGTACAAAGGGG (서열 번호: 90)

[0378] scFv Whitlow 링커: GSTSGSGKPGSGEGSTKG (서열 번호: 91)

[0379] 4-1BB 핵산 서열 (세포내 도메인)

[0380] AAGCGCGGCAGGAAGAAGCTCCTCTACATTTTAAGCAGCCTTTATGAGGCCCGTACAGACAACACAGGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCAGATTCCCGAG  
GAGGAGGAAGGTGGGTGCGAGCTG (서열 번호: 92)

[0381] 4-1BB AA (세포내 도메인)

[0382] KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL (서열 번호: 93)

[0383] Ox40 AA

[0384] RRDQRLPPDAHKKPPGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI (서열 번호: 94)

[0385] **참고문헌으로 포함**

[0386] 본 명세서에 언급된 모든 간행물 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로 포함되도록 지시된 것과 동일한 정도로 본 명세서에 참조 문헌으로 인용된다. 그러나 본 출원에서 참고문헌으로 인용되는 것은 이러한 참고문헌이 본 출원에 앞선다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다. 참고문헌으로 포함되는 참고문헌에서 제공되는 임의의 정의들 또는 용어들이 본 출원에서 제공되는 용어 및 논의와 상이한 경우, 본 출원의 용어 및 정의들이 적용된다.

[0387] **균등예**

[0388] 전술한 구체예들은 해당 분야의 숙련된 기술자가 본 발명을 실시하기에 충분한 것으로 고려된다. 전술한 설명 및 예들은 본 발명의 특정한 바람직한 구체예들을 상세히 설명하며 발명자가 생각한 가장 좋은 방법을 설명한다. 그러나, 전술한 내용이 본문에 어느 정도 나타난다 하더라도, 본 발명은 여러 방식으로 실시될 수 있으며 첨부된 청구범위 및 이의 균등예에 따라 해석되어야 함을 이해하여야 한다.

[0389] 하기 실시되는 실험 및 이에 따른 결과를 포함하는 실시예들은 설명을 위하여만 제공되는 것이며 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0390] **실시예 1**

[0391] Namalwa, MV4;11, 및 HL60 세포 (ATCC) 그리고 EoL1 세포 (Sigma-Aldrich)를 RPMI1640 (Lonza) + 10% FBS (Corning) + 1x 페니실린 스트렙토마이신 L-글루타민 (Corning) (R10) 배지에서 배양하고  $0.5-2.0 \times 10^6$  개 세포/ml의 세포 밀도로 유지하였다. 세포 표면 FLT3 발현을 조사하기 위하여, 세포들을 염색 완충액 (BD Pharmingen)에서 항-FLT3 항체 (BD Pharmingen) 또는 IgG1 아이소형 대조 항체 (BD Pharmingen)와 함께 4°C에서 30분간 배양하였다. 그 후 세포들을 세척하고 프로피듐 아이오다이드를 보유한 염색 완충액 (BD Pharmingen)에 재현탁시킨 후 데이터를 얻었다. 표적 세포들에서의 FLT3 발현을 도 1에 도시한다.

[0392] **실시예 2**



[0393] T7 프로모터, CAR 구조체 및 베타 글로빈 안정화 서열을 인코딩하는 플라스미드들을 10  $\mu$ gDNA를 EcoRI 및 BamHI (NEB)과 함께 하룻밤 소화시켜 선형화시켰다. 그 후 DNA를 페놀/클로로포름으로 정제한 단백질을 효소 K (Thermo Fisher, 600 U/ml)로 2시간 동안 50°C에서 분해하고 소듐 아세테이트 및 2 부피의 에탄올을 추가하여 침전시켰다. 그 후 펠렛들을 건조시키고, 무-RNase/DNase 수에 재현탁시키고 NanoDrop을 사용하여 정량하였다. 다음으로 제조업체의 지시에 따라 mMESSAGE mMACHINE T7 Ultra (Thermo Fisher)을 사용하여 선형 DNA 1  $\mu$ g을 시험관내 전사에 사용하였다. 제조업체의 지시에 따라 MEGAClear 키트 (Thermo Fisher)를 사용하여 RNA를 추가 정제하고 NanoDrop을 사용하여 정량하였다. 아가로스 겔에서의 이동성을 사용하여 mRNA 통합성을 평가하였다. 제조업체의 지시에 따라 피콜-파크 (ficoll-paque) 밀도 원심분리를 사용하여 건강한 공여자 류코팩 (Hemacare)으로부터 PBMCs를 분리하였다. R10 배지 + IL-2 (300 IU/ml, Proleukin®, Prometheus® Therapeutics and Diagnostics)에서 OKT3 (50 ng/ml, Miltenyi Biotec)를 사용하여 PBMCs를 자극하였다. 자극 7일 후, T 세포들을 Opti-MEM 배지 (Thermo Fisher Scientific)에서 2회 세척하고 Opti-MEM 배지에서  $2.5 \times 10^7$  개 세포/ml의 최종 농도로 재현탁시켰다. 전기천공 당 mRNA 10  $\mu$ g을 사용하였다. 세포들의 전기천공은 Gemini x2 시스템 (Harvard Apparatus BTx)을 사용하여 실시하여 단일 400 V 펄스를 0.5 ms 동안 2 mm 큐벳에 (Harvard Apparatus BTx) 전달하였다. 세포들을 즉시 R10 + IL-2 배지로 옮기고 6 시간 동안 복구시켰다. CAR 발현을 조사하기 위하여, T 세포들을 염색 완충액 (BD Pharmingen)에서 4°C에서 30분 동안 FLT-3-HIS (Sino Biological Inc.) 또는 비오틴화 단백질 L (Thermo Scientific)로 염색하였다. 그 후 세포들을 세척하고 염색 완충액에서 4°C에서 30분 동안 항-HIS-PE (Miltenyi Biotec) 또는 PE 스트렙타비딘 (BD Pharmingen)으로 염색하였다. 그 후 세포들을 세척하고 프로피듐 아이오다이드 (BD Pharmingen)를 보유한 염색 완충액에 재현탁시킨 후 데이터 분석하였다. 전기천공된 T 세포들에서 FLT3 CARs의 발현을 도 2에 도시한다.

### [0394] 실시예 3

[0395] 전기천공된 FLT3 CAR T 세포들에서 세포용해 활성을 조사하기 위하여, 작용체 세포들을 R10 배지에서 표적 세포들과 1:1 E:T 비율로 배양하였다. 16시간 공배양 후, 상청액들을 Luminex (EMD Millipore)로 분석하고 CD3-음성 세포들에 의한 프로피듐 아이오다이드 (PI) 흡수를 유세포분석하여 표적 세포 생존력을 평가하였다. 전기천공된 CAR T 세포들의 세포용해 활성을 도 3에 도시하고 사이토카인 생성을 도 4에 도시한다.

### [0396] 실시예 4

[0397] 상이한 CAR 구조체들을 내포하는 제3세대 렌티바이러스 전달 벡터를 ViraPower Lentiviral Packaging Mix (Life Technologies)와 함께 사용하여 렌티바이러스 상청액을 생성하였다. 요약하면, 600  $\mu$ l의 OptiMEM 배지에서 15  $\mu$ g의 DNA와 22.5  $\mu$ l의 폴리에틸렌이민 (Polysciences, 1 mg/ml)을 혼합함으로써 형질감염 혼합물을 생성하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 배양하였다. 동시에, 293T 세포들 (ATCC)을 트립신화하고, 계수하였으며, 총  $10 \times 10^6$  개 전체 세포들을 형질감염 혼합물과 함께 T75 플라스크에 넣었다. 형질감염 3일 후, 상청액들을 수집하고 0.45  $\mu$ m 필터를 통해 여과시키고 사용시까지 -80°C에서 보관하였다. 제조업체의 지시에 따라 피콜-파크 (ficoll-paque) 밀도 원심분리를 사용하여 건강한 공여자 류코팩 (Hemacare)으로부터 PBMCs를 분리하였다. R10 배지 + IL-2 (300 IU/ml, Proleukin®, Prometheus® Therapeutics and Diagnostics)에서 OKT3 (50 ng/ml, Miltenyi Biotec)를 사용하여 PBMCs를 자극하였다. 자극 48시간 후, 세포들을 렌티바이러스를 사용하여 MOI = 10으로 형질도입하였다. 활성 분석에 사용하기 전 세포들을  $0.5-2.0 \times 10^6$  개 세포/ml로 유지시켰다. CAR 발현을 조사하기 위하여, T 세포들을 염색 완충액 (BD Pharmingen)에서 4°C에서 30분 동안 FLT-3-HIS (Sino Biological Inc.) 또는 비오틴화 단백질 L (Thermo Scientific)로 염색하였다. 그 후 세포들을 세척하고 염색 완충액에서 4°C에서 30분 동안 항-HIS-PE (Miltenyi Biotec) 또는 PE 스트렙타비딘 (BD Pharmingen)으로 염색하였다. 그 후 세포들을 세척하고 프로피듐 아이오다이드 (BD Pharmingen)를 보유한 염색 완충액에 재현탁시킨 후 데이터 분석하였다. 두 명의 건강한 공여자자들의 T 세포들에서의 FLT3 CAR 발현을 도 5에 도시한다.

### [0398] 실시예 5

[0399] 렌티바이러스-형질도입된 FLT3 CAR T 세포들에서 세포용해 활성을 조사하기 위하여, 작용체 세포들을 R10 배지에서 표적 세포들과 1:1 E:T 비율로 배양하였다. 16시간 공배양 후, 상청액들을 Luminex (EMD Millipore)로 분석하고 CD3-음성 세포들에 의한 프로피듐 아이오다이드 (PI) 흡수를 유세포분석하여 표적 세포 생존력을 평가하였다. 두 명의 건강한 공여자자들의 렌티바이러스-형질도입된 CAR T 세포들의 평균 세포용해 활성을 도 6에 도시하고 각각의 건강한 공여자로부터 얻은 CAR T 세포들에 의한 사이토카인 생성을 도 7에 도시한다.

[0400] 실시예 6

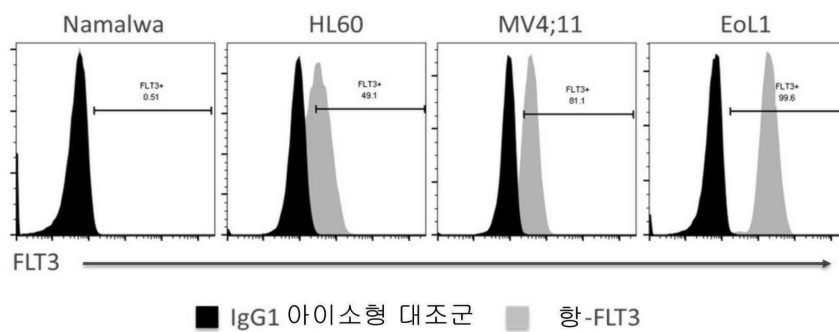
[0401] FLT3 발현 표적 세포들에 대해 반응하는 CAR T 세포 증식을 평가하기 위하여, T 세포들을 CFSE로 표지한 후 R10 배지에서 표적 세포들과 1:1 E:T 비율로 공배양하였다. 5일 후, CFSE 회석을 유세포 분석하여 T 세포 증식을 평가하였다. FLT3 CAR T 세포들의 증식을 도 8에 도시한다.

[0402] 실시예 7

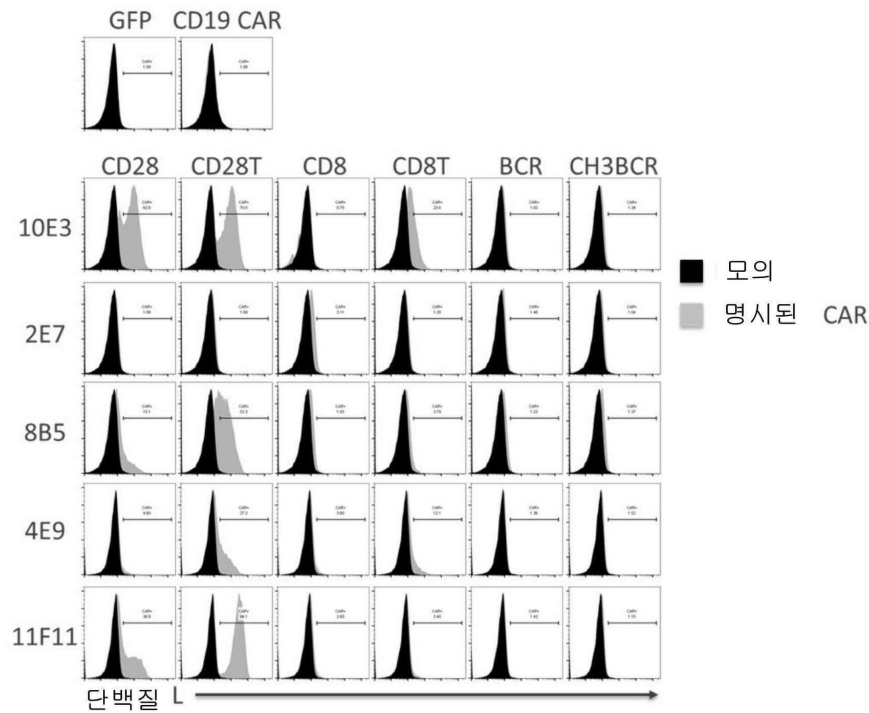
[0403] 생체내 항-백혈병 활성을 조사하기 위하여, 인간 AML의 이종 모델에서 사용하기 위한 FLT3 CAR T 세포들을 생성하였다. 인간 AML의 이종 모델에서 사용되는 다양한 작용제 계의 CAR 발현을 도 9에 도시한다. 루시페라제-표지된 MV4;11 세포 ( $2 \times 10^6$ /동물)를 5 내지 6주령의 암컷 NSG 마우스에 정맥내 주사하였다. 6일 후, 200  $\mu$ l PBS에서의  $6 \times 10^6$  개의 T 세포들 (~50% CAR+)을 정맥내 주사하고 동물들의 종양 부하를 생물발광 이미지를 사용하여 매주 측정하였다. 도 10에 도시된 바와 같이, 10E3-CD28T 및 8B5-CD28T 발현 CAR T 세포들의 주사는 조사한 모든 시점들에서 종양 부하를 유의하게 감소시켰다. 도 11에 도시된 바와 같이, 이는 생존 분석으로도 확인되었는데, 생존 분석에서 10E3-CD28T 또는 8B5-CD28T 발현 CAR T 세포들의 주사는 모의 형질도입된 세포들 또는 10E3-CD28 또는 10E3-CD8 구조체를 발현시키는 CAR T 세포들을 제공받은 동물들 전반에 걸쳐 유의한 생존 이점을 제공하였다. 효능면에서 10E3-CD28T 및 8B5-CD28T 구조체들 사이에 어떠한 유의한 차이점도 관찰되지 않았다.

도면

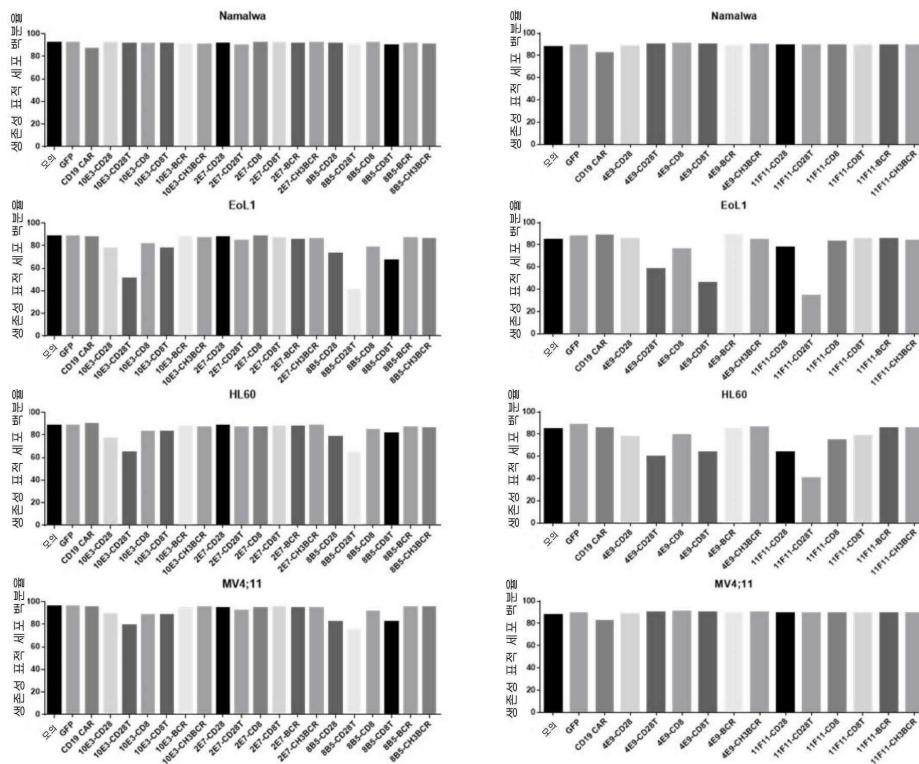
도면1



도면2

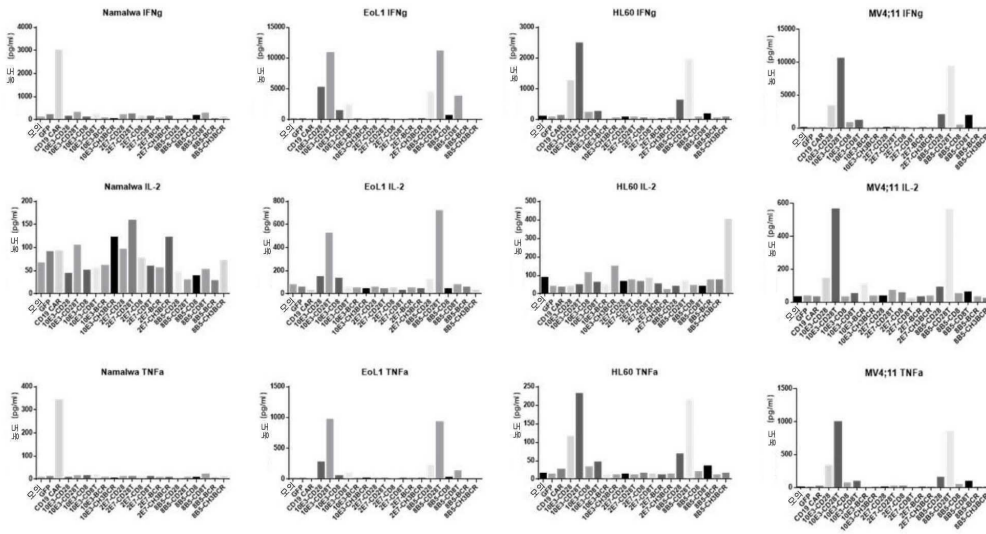


도면3



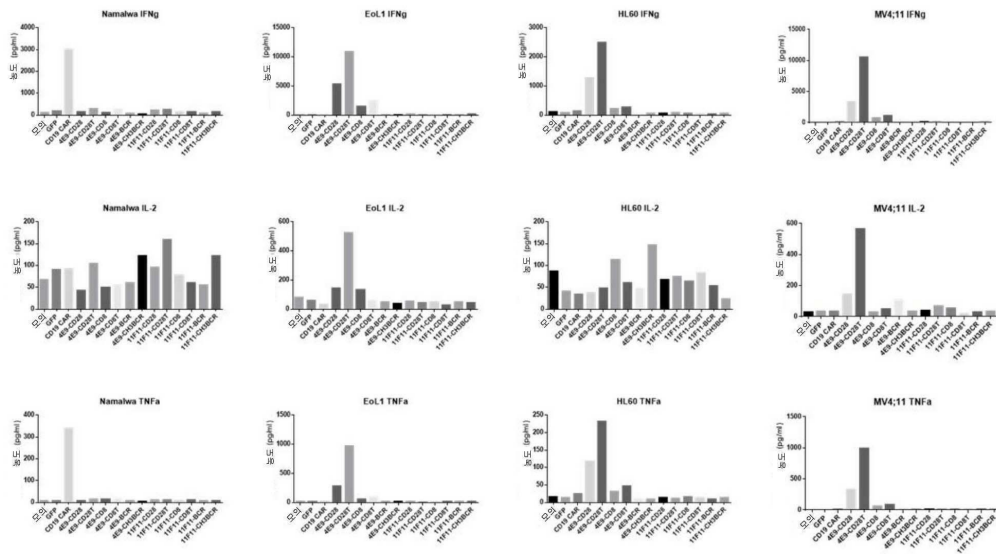
도면4a

A

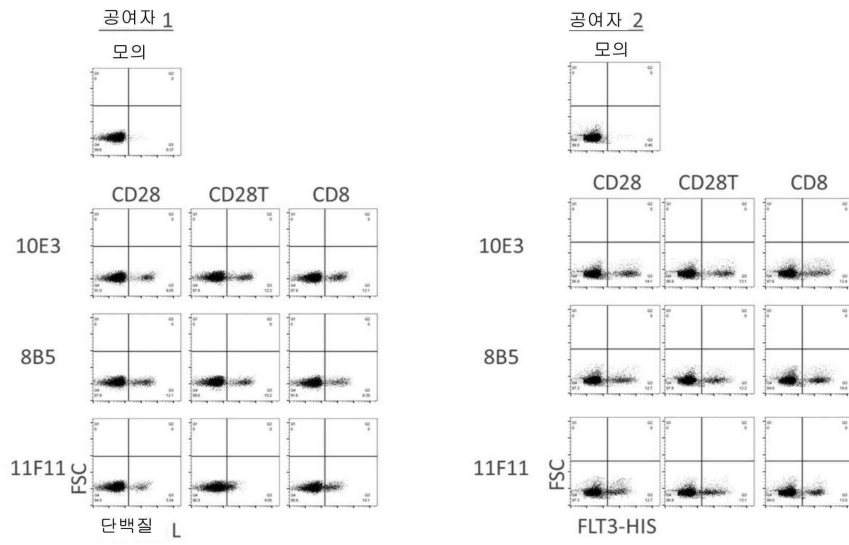


도면4b

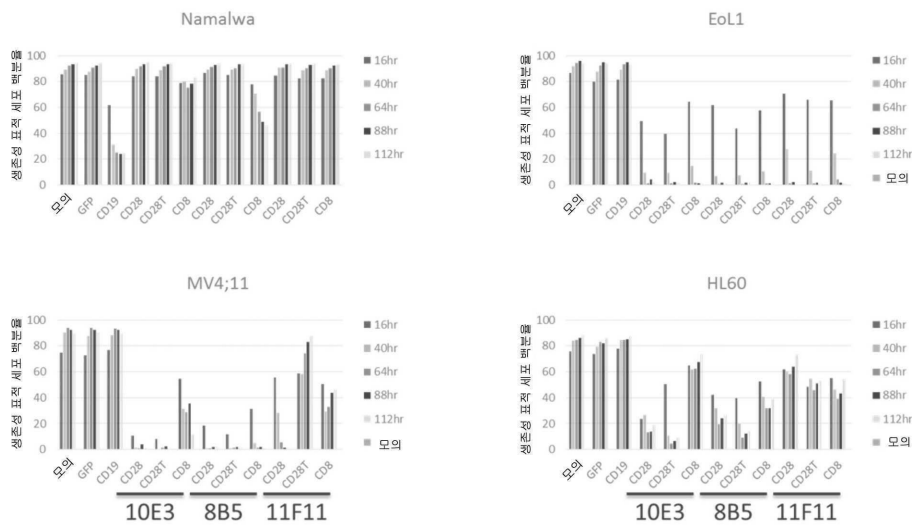
B



도면5

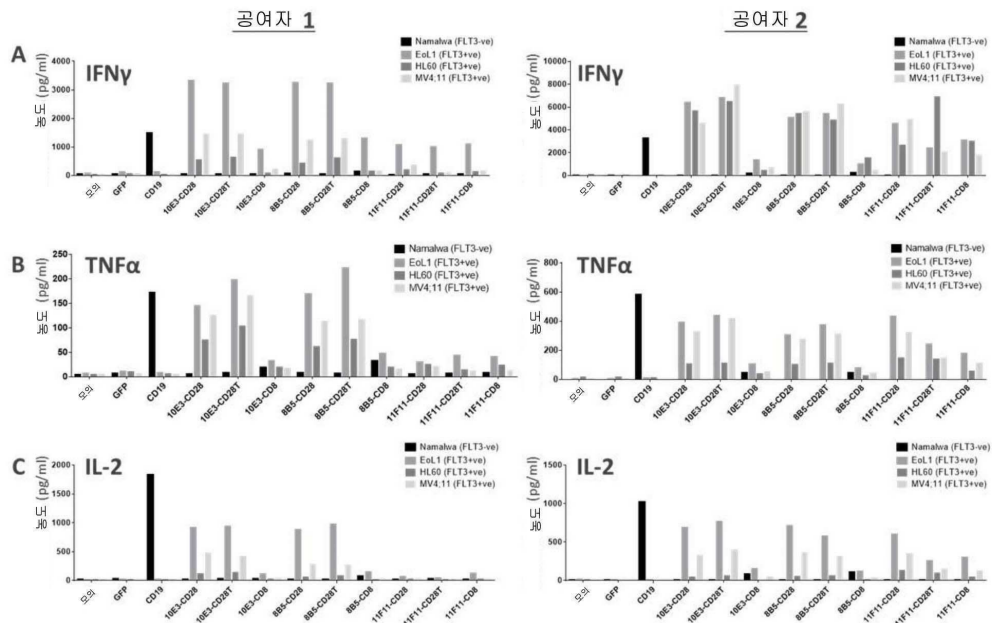


도면6

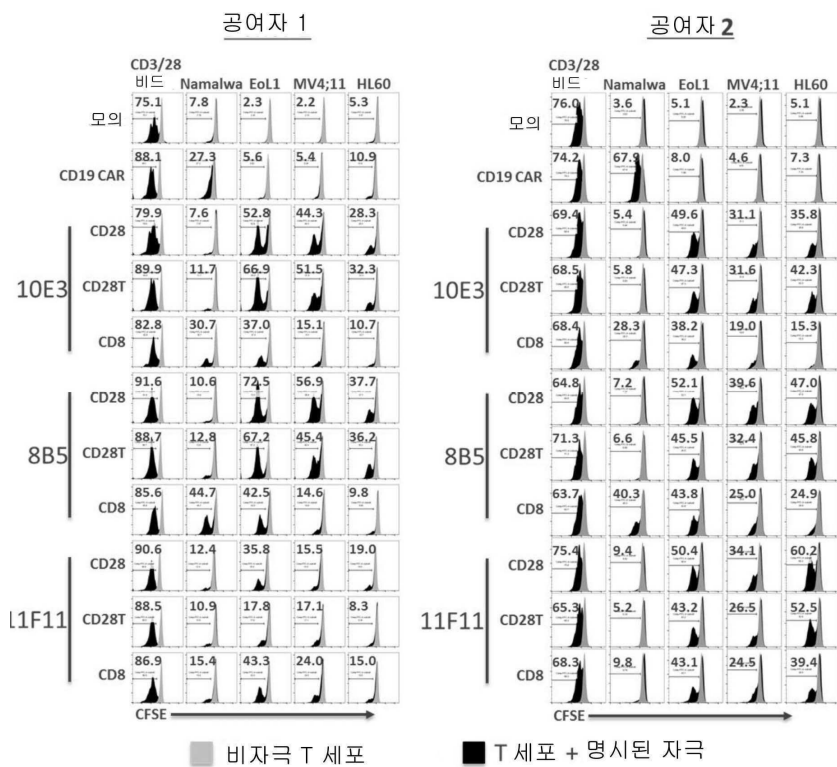




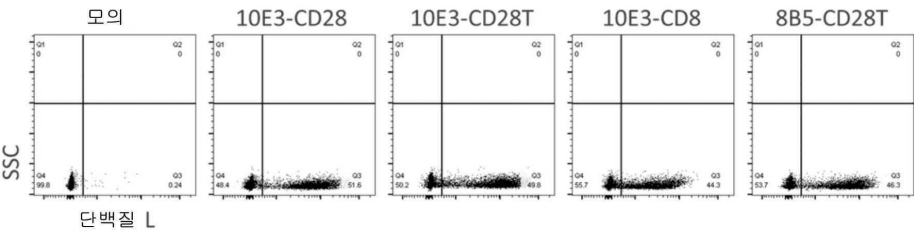
도면7



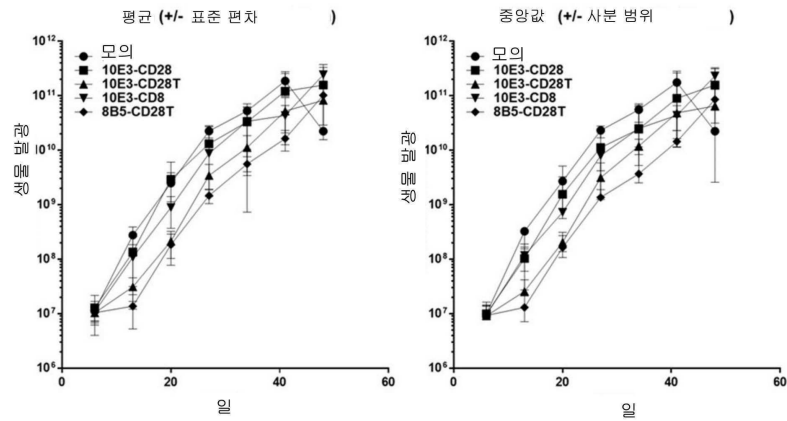
도면8



도면9



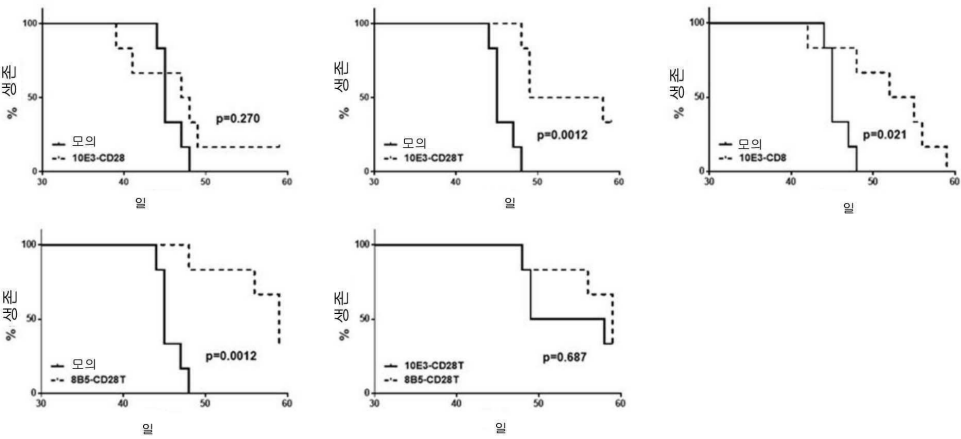
도면10



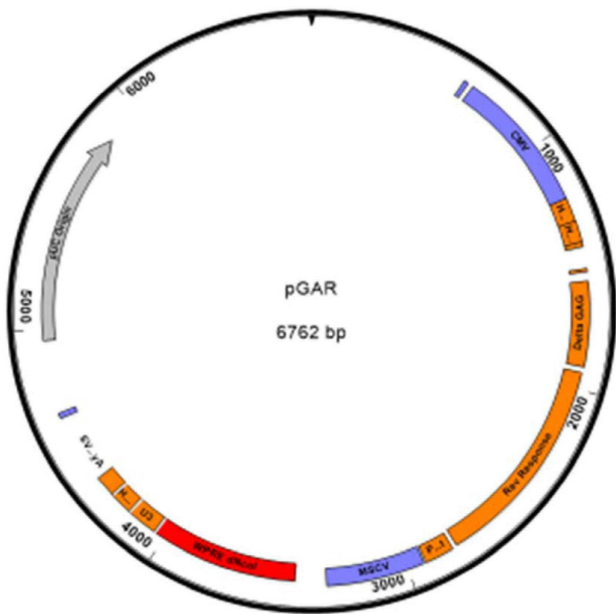
p-값

일	모의 vs 10E3-CD28	모의 vs 10E3-CD28T	모의 vs 10E3-CD8	모의 vs 8B5-CD28T	10E3-CD28T vs 8B5-CD28T
6	0.756	0.657	0.832	0.690	0.959
13	0.067	0.0004	0.014	0.0002	0.028
20	0.777	0.0022	0.022	0.0020	0.639
27	0.158	<0.0001	0.0036	<0.0001	0.042
34	0.200	0.0004	0.188	0.0001	0.142
41	0.376	0.0072	0.0034	0.0009	0.054

도면11



도면12



서열 목록

- <110> AMGEN Inc.  
Kite Pharma, Inc.
- <120> CHIMERIC RECEPTORS TO FLT3 AND METHODS OF USE THEREOF
- <130> IPA181271-US
- <140> PCT/US2017/025613
- <141> 2017-03-31
- <150> US 62/317,219
- <151> 2016-04-01
- <160> 99
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 294
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens
- <400> 1

cttgataatg aaaagtcaaa cggaacaatc attcacgtga agggcaagca cctctgtccg	60
tcacccttgt tccttgggtcc atccaagcca ttctgggtgt tggtcgtagt ggggtggagtc	120
ctcgttctgtt actctctgct cgtcaccgtg gcttttataa tcttctgggt tagatccaaa	180
agaagccgcc tgcctcatag cgattacatg aatatgactc cagccgcccc tggccccaca	240

aggaaacact accagcctta cgcaccacct agagatttcg ctgcctatcg gagc 294

<210> 2

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys

1 5 10 15

His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp

20 25 30

Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ser

<210> 3

<211> 90

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

cttgataatg aaaagtcaaa cggaacaatc attcacgtga agggcaagca cctctgtccg 60

tcacccttgt tcctgggtcc atccaagcca 90

<210> 4

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys

1	5	10	15	
His	Leu	Cys	Pro	Ser
	Pro	Leu	Phe	Pro
		Gly	Pro	Ser
			Lys	Pro
	20	25	30	

<210> 5

<211> 81

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

ttctgggtgt tggtcgtagt gggaggagtc ctcgcttggt actctctgct cgtcaccgtg 60

gcttttataa tcttctgggt t 81

<210> 6

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

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

1	5	10	15	
Leu	Val	Thr	Val	Ala
	Phe	Ile	Ile	Phe
		Trp	Val	
	20	25		

<210> 7

<211> 123

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

agatccaaaa gaagccgcct gtcctatagc gattacatga atatgactcc acgccgcct 60

ggccccacaa ggaaacacta ccagccttac gcaccaccta gagatttcgc tgcctatcgg 120

agc 123

<210> 8

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr



1	5	10	15	
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro				
	20	25	30	
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser				
	35	40		
<210>	9			
<211>	336			
<212>	DNA			
<213>	Homo sapiens			
<400>	9			
agggtgaagt tttccagatc tgcagatgca ccagcgtatc agcagggcca gaaccaactg				60
tataacgagc tcaacctggg acgcagggaa gagtatgacg ttttggacaa gcgcagagga				120
cgggaccctg agatgggtgg caaaccaaga cgaaaaaacc cccaggaggg tctctataat				180
gagctgcaga aggataagat ggctgaagcc tattctgaaa taggcatgaa aggagagcgg				240
agaaggggaa aagggcacga cggtttgtac cagggactca gcactgctac gaaggatact				300
tatgacgctc tccacatgca agccctgccca cctagg				336
<210>	10			
<211>	112			
<212>	PRT			
<213>	Homo sapiens			
<400>	10			
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly				
1	5	10	15	
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr				
	20	25	30	
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys				
	35	40	45	
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys				
	50	55	60	
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg				
65	70	75	80	
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala				

85

90

95

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

100

105

110

<210> 11

<211> 117

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

attgagggtga tgtatccacc gccttacctg gataacgaaa agagtaacgg taccatcatt 60

cacgtgaaag gtaaacacct gtgtccttct ccctcttcc cggggccatc aaagccc 117

<210> 12

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn

1

5

10

15

Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu

20

25

30

Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro

35

<210> 13

<211> 288

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

gctgcagcat tgagcaactc aataatgtat tttagtcact ttgtaccagt gttcttgccg 60

gctaagccta ctaccacacc cgctccacgg ccacctaccc cagctectac catcgttca 120

cagcctctgt ccttgcgccc agaggcttgc cgaccggccg cagggggcgc tgttcatacc 180

agaggactgg atttcgcctg cgatatctat atctgggcac ccctggccgg aacctgcggc 240

gtactcctgc tgtccctggg catcacgctc tattgtaac acaggaac 288

<210> 14

<211> 96  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 14  
 Ala Ala Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro  
 1 5 10 15  
 Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro  
 20 25 30  
 Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu  
 35 40 45

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

<210> 15  
 <211> 381  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 15  
 caggtcacct tgaaggagtc tggctcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60  
 acctgcaccg tcctctgggtt ctcactcatt aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120  
 cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatgc cgaaaaatcg 180  
 tacaggacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccagggtg 240  
 gtccttacca tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacggata 300  
 ccaggctacg gtggtaacgg ggactaccac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360  
 accacggtea ccgtctctc a 381

<210> 16  
 <211> 127  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Pro Gly Tyr Gly Gly Asn Gly Asp Tyr His Tyr Tyr

100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 17

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Asn Ala Arg Met Gly Val Ser

1 5

<210> 18

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

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

1 5 10 15

<210> 19

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Ile Pro Gly Tyr Gly Gly Asn Gly Asp Tyr His Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 20

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 20

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctctaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtc gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct tcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagag ttactctca caatcagcag cctgcagcct 240  
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataataatt tcccgtaggac gttaggtcag 300  
ggaacgaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 21

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro



65                      70                      75                      80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Phe Pro Trp  
                                  85                      90                      95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
                                  100                      105

<210>    22  
 <211>    11  
 <212>    PRT  
 <213>    Homo sapiens  
 <400>    22

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1                      5                      10  
 <210>    23  
 <211>    7  
 <212>    PRT  
 <213>    Homo sapiens  
 <400>    23

Ala Ser Ser Thr Leu Gln Ser

1                      5  
 <210>    24  
 <211>    9  
 <212>    PRT  
 <213>    Homo sapiens  
 <400>    24

Leu Gln His Asn Asn Phe Pro Trp Thr

1                      5  
 <210>    25  
 <211>    375  
 <212>    DNA  
 <213>    Homo sapiens  
 <400>    25

caggtcacct tgaaggagtc tggctctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg                      60  
 acctgcaccg tctctggggt ctcactcagg aatgctagaa tgggtgtaag ctggatccgt                      120

cagcctcccg ggaaggccct ggagtggcctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaaacc 180  
 tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaggg acacctcaa aggccaggtg 240  
 gtccttacca tgaccaagat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacggata 300  
 ccctactatg gticggggag tcataactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360  
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 26

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

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

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

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

<210> 27

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Ile Pro Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser His Asn Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 28

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 28

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtc ggacattaga aatgatttcg gctggtatca acagaaacca 120

gggaaagccc ctcagcgct gctctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag tataatactt acccgtggac gttcggtcag 300

ggaacgaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 29

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp

20 25 30

Phe Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Gln Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 30

<211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 30

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp Phe Gly

1 5 10

<210> 31  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 31

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5  
 <210> 32  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 32

Leu Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Trp Thr

1 5  
 <210> 33  
 <211> 360  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 33

cagatacaac tggctggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cgtctggatt caccttcaag aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttggatat atggaagtaa tgaatactat 180

ggagaccccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa catgttgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gaggtcggga 300

atagcagtgg ctggggcctt tgactactgg ggccagggaa ccttggtcac cgtctcctca 360

<210> 34

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

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

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

Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85	90	95													
Ala	Arg	Ser	Gly	Ile	Ala	Val	Ala	Gly	Ala	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
100	105	110													
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
115	120														

<210> 35

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Gly Asp Pro Val Lys

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

Gly

<210> 36

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Ser Gly Ile Ala Val Ala Gly Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 37

<211> 327

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 37

gaaattgtgt tgacgcagtc tccagacacc ctgtctttgt ctccagggga aaaagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagcttct tggcctggta ccagcagaaa 120

cctggacagg ctcccagct cctcatctat gttgcatcca gaagggccgc tggcatccct 180

gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cttgaagatt ttggaatgtt ttactgtcaa cactatggta ggacaccatt cactttcggc 300

cctgggacca aagtggatat caaacga 327

<210> 38

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Val Ala Ser Arg Arg Ala Ala

1 5

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens



<400> 40

Gln His Tyr Gly Arg Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 41

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

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

1 5 10 15

Glu Lys Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ser Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Val Ala Ser Arg Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Gly Met Phe Tyr Cys Gln His Tyr Gly Arg Thr Pro

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg

100 105

<210> 42

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Arg Val Thr Met Ala Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met Asp Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Ile Arg Gly Gly Asn Ser Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 43

<211>

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Gly Tyr Tyr Ile His

1

5

<210> 44

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

<210> 45

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

Ile Arg Gly Gly Asn Ser Val Phe Asp Tyr

1

5

10

<210> 46

<211> 342

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 46

```

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc      60
atcaactgca agtccacca gagtatttta tacacctcca acaataagaa cttcttagct      120
tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgtctc tttcctgggc atctatccgg      180
gaatccgggg tccttgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cgctctcacc      240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttttagtact      300
atgttcagtt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaac ga                          342

```

<210> 47

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

```

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

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

```

<210> 48  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 48  
 Lys Ser Thr Gln Ser Ile Leu Tyr Thr Ser Asn Asn Lys Asn Phe Leu  
 1 5 10 15  
 Ala

<210> 49  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 49

Trp Ala Ser Ile Arg Glu Ser  
 1 5

<210> 50  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 50

Gln Gln Tyr Phe Ser Thr Met Phe Ser  
 1 5

<210> 51  
 <211> 360  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 51  
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60  
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agtggatgcac actactggac ttggatccgc 120  
 cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggatcatcc attacagtgg gagcacctac 180  
 tccaacccgt cctcaagag tcgaattacc atatcgtag acacgtctaa gaaccagttc 240  
 tcctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagacaa 300

gaggactacg gtggtttgtt tgactactgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtttcctca 360  
360

<210> 52  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 52  
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln  
1 5 10 15  
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly  
20 25 30  
Ala Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu  
35 40 45  
Trp Ile Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Ser Asn Pro Ser  
50 55 60  
Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe  
65 70 75 80  
Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
85 90 95  
Cys Ala Arg Gln Glu Asp Tyr Gly Gly Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110  
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 53  
  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 53  
Ser Gly Ala Tyr Tyr Trp Thr  
1 5  
<210> 54  
<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 55

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

Gln Glu Asp Tyr Gly Gly Leu Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 56

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 56

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagaatcacc	60
ctctcctgca gggccagtc gagtggtacc accgacttag cctggtacca gcagatgcct	120
ggacaggctc cccggtcct catctatgat gcttccacca gggccactgg tttccagcc	180
agattcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcacgtca ccatcagcag cctgcaggct	240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat tataaaacct ggcctctcac tttcggcgga	300
gggactaagg tggagatcaa acga	324

<210> 57

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

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

1 5 10 15

Glu Arg Ile Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Thr Asp

20 25 30

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



35 40 45  
Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Phe Pro Ala Arg Phe Ser Gly

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

100 105

<210> 58  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 58

Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Thr Asp Leu Ala

1 5 10

<210> 59  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 59

Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5  
<210> 60  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 60

Gln His Tyr Lys Thr Trp Pro Leu Thr

1 5  
<210> 61  
<211> 1482  
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 61

atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60  
ccgcaggtga cctcaaaaga gtctggaccc gtgctcgtaa aacctacgga gaccctgaca 120

ctcacctgca cagtctccgg cttcagcctc atcaatgcca ggatgggagt ttcctggatc 180  
aggcaaccgc ccggaaaggc cctggaatgg ctgcacata ttttcagtaa cgctgaaaaa 240  
agctatcgga ctctctgaa aagtccgctc acgattagta aggacacatc caagagccaa 300  
gtggtgctta cgatgactaa catggacct gtggatactg caacctatta ctgtgctcga 360  
atccctgggt atggcggaaa tggggactac cactactacg gtatggatgt ctggggccaa 420  
gggaccacgg ttactgtttc aagcggaggg ggaggagtg ggggtggcgg atctggcggg 480  
ggaggcagcg atatccagat gacgcagtcc cctagtccac tttccgcac cctgggggat 540

cgggttacca ttacatgccg cgcgtcacag ggtatccgga atgatctggg atggtagcag 600  
cagaagccgg gaaaggctcc taagcgcctc atctacgcca gctccacct gcagagtgga 660  
gtgccctccc ggttttcagg cagtggctcc ggtacggagt ttactcttac aattagcagc 720  
ctgcagccag aagatcttgc aacttactac tgtttgcagc ataataattt ccctggacc 780  
tttggtcagg gcaccaaggt ggagatcaaa agagcagccg ccatcgaagt aatgtatccc 840  
ccccgtacc ttgacaatga gaagtcaaat ggaaccatta tccatgttaa gggcaaacac 900  
ctctgccctt ctccactgtt ccctggccct agtaagccgt tttgggtgct ggtggtagtc 960

ggtggggtgc tggtttgta ctctcttctc gtgaccgtcg cctttataat cttttgggtc 1020  
agatcaaaaa gaagccgcct gctccatagc gattacatga atatgactcc acgccgcct 1080  
ggccccacaa ggaacacta ccagccttac gcaccaccta gagatttcgc tgcctatcgg 1140  
agccgagtga aattttctag atcagctgat gctccgcct atcagcaggg acagaatcaa 1200  
ctttacaatg agctgaacct gggctgcaga gaagagtacg acgttttgga caaacgccg 1260  
ggccgagatc ctgagatggg ggggaagccg agaaggaaga atcctcaaga aggcctgtac 1320  
aacgagcttc aaaaagacaa aatggctgag gcgtactctg agatcgcat gaaggcgag 1380

cggagacgag gcaagggtca cgatggcttg tatcagggcc tgagtacagc caciaaggac 1440  
acctatgacg cctccacat gcaggcactg cccccagct ag 1482

<210> 62

<211> 493

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Ile Asn Ala Arg Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro

50 55 60

Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Ala Glu Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Lys Ser Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp

100 105 110

Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Pro Gly Tyr Gly Gly Asn Gly

115 120 125

Asp Tyr His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

130 135 140

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala

165 170 175

Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile

180 185 190

Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys

195 200 205

Arg Leu Ile Tyr Ala Ser Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg

210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser

225 230 235 240

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn

				245				250				255			
Phe	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala
260				265				270							
Ala	Ala	Ile	Glu	Val	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Leu	Asp	Asn	Glu	Lys
275				280				285							
Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	Lys	His	Leu	Cys	Pro	Ser
290				295				300							
Pro	Leu	Phe	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val
305				310				315				320			
Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Ile
325				330				335							
Ile	Phe	Trp	Val	Arg	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Leu	His	Ser	Asp	Tyr
340				345				350							
Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg	Arg	Pro	Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln
355				360				365							
Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser	Arg	Val	Lys
370				375				380							
Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln
385				390				395				400			
Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu
405				410				415							
Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg
420				425				430							
Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met
435				440				445							
Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly
450				455				460							
Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp
465				470				475				480			
Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg			
485				490											

<210> 63  
 <211> 1455  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 63

atggcactcc ccgtaaactgc tctgtctgtg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60  
 ccgcaagtta ctttgaagga gtctggacct gtactgggtga agccaaccga gacactgaca 120  
 ctacagtgtg cagttagtgg tttttccttg atcaacgcaa ggatgggctg cagctggatc 180  
 aggcaacccc ctggcaaggc tctggaatgg ctgcgtcaca tattcagcaa tgccgaaaaa 240

agctaccgga caagcctgaa atcccgccctg actatttcca aggacacttc taagtctcag 300  
 gtggtgctga ccatgaccaa catggaccgc gtggacaccg ccacctatta ctgcgcaaga 360  
 atccctgggt atggtgggaa tgggtactac cattattatg ggatggatgt gtgggggcaa 420  
 ggcacaaccg taacggtctc aagcgggtggg ggaggctcag ggggcggagg ctccggaggt 480  
 ggcggtctcg acattcagat gacccaaagc ccgtccagcc tgtccgccag cctgggagat 540  
 agagtgacaa tcacgtgtag agcttcccaa gggataagaa atgatctcgg gtggtatcag 600  
 cagaagcccg gcaaagcccc caaaaggctt atatatgcta gtagtacact gcagtctgga 660

gttccctccc gattttcagg tagcggctcc ggtacagagt tcaccctcac gataagctca 720  
 ctccagcctg aggtatttgc aacgtactac tgcctccagc acaacaattt tccctggact 780  
 ttcggccagg gcaccaaggt ggagatcaag agggccgctg cccttgataa tgaaaagtca 840  
 aacggaacaa tcattcacgt gaagggaag cacctctgtc cgtcaccctt gttccctggt 900  
 ccatccaagc cattctgggt gttggtcgta gtgggtggag tcctcgcttg ttactctctg 960  
 ctgctaccg tggtttttat aatcttctgg gttagatcca aaagaagccg cctgctccat 1020  
 agcgattaca tgaatatgac tccacgccgc cctggcccca caaggaaaca ctaccagcct 1080

tacgcaccac ctagagattt cgctgcctat cggagccgag tgaaattttc tagatcagct 1140  
 gatgtcccg cctatcagca gggacagaat caactttaca atgagctgaa cctgggtcgc 1200  
 agagaagagt acgacgtttt ggacaaacgc cggggccgag atcctgagat gggggggaag 1260  
 ccgagaagga agaatectca agaaggcctg tacaacgagc ttcaaaaaga caaatggct 1320  
 gaggcgtact ctgagatcgg catgaagggc gagcggagac gaggcaaggg tcacgatggc 1380  
 ttgtatcagg gcctgagtac agccacaaag gacacctatg acgccctcca catgcaggca 1440  
 ctgccccac gctag 1455

<210> 64

<211> 484

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Ile Asn Ala Arg Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro

50 55 60

Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Ala Glu Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Lys Ser Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp

100 105 110

Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Pro Gly Tyr Gly Gly Asn Gly

115 120 125

Asp Tyr His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

130 135 140

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala

165 170 175

Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile

180 185 190

Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys

195 200 205

Arg Leu Ile Tyr Ala Ser Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg

210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser  
 225 230 235 240  
 Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn  
 245 250 255  
 Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala  
 260 265 270  
  
 Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys  
 275 280 285  
 Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro  
 290 295 300  
 Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu  
 305 310 315 320  
 Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser  
 325 330 335  
 Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly  
  
 340 345 350  
 Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala  
 355 360 365  
 Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala  
 370 375 380  
 Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg  
 385 390 395 400  
 Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu  
 405 410 415  
  
 Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn  
 420 425 430  
 Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met  
 435 440 445  
 Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly  
 450 455 460  
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala  
 465 470 475 480



Leu Pro Pro Arg

<210> 65

<211> 1563

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 65

atggcactcc ccgttaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc	60
ccgcaggatga cactcaagga atcagggccc gtactggtga aacctactga gaccctgaca	120
ctgacttgca ccgtgtctgg gttctctctg attaacgctc gaatgggtgt gagttggata	180
cgccagcctc caggaagggc tctggagtgg ttggcccaca tttctccaa cgccgagaag	240
agctacagga ctagtctgaa gtccagactt accatttcca aagacacaag taaatcacag	300
gtggtgctga caatgacaaa catggacccg gttgatactg ctacctatta ttgtgcccgc	360
attcccggtt acggcggcaa tggcgactat cactattatg gtatggatgt ctgggggcag	420
gggaccactg ttaccgtgtc cagcgggggt ggtggcagcg gaggtggagg gagcgttgtt	480
ggggggagtg atattcagat gaccagagc cctagctctc tttccgttc tctggcgcat	540
agagtcacca tcacctgccg ggccctctca ggcatccgga acgatcttgg atggtatcag	600
cagaagcccc gcaaggcacc aaaaaggctg atctacgat caagcacctt gcaatctggg	660
gtgccgtccc ggttttctgg ttctggtagt gggaccgagt ttactctgac tatttcttcc	720
ctgcagcctg aggactttgc tacgtactat tgtctgcagc ataacaactt cccctggacg	780
ttcgggcagg gtacgaaagt ggaaattaag cgcgccgccg ccctgtccaa ctccattatg	840
tatttctctc attttgtccc agtgttctct cccgtctaac ccacaactac tccggcgccc	900
cgaccgcaa ctccgcacc taccatcgca agccagccat tgagcctccg acctgaggca	960
tgtagaccag cagccggcgg tgccgtgcac acaaggggac tggatttctc ctgcgacata	1020
tatatttggg ccctcttgcc tggaacctgt ggggttctgc tgctctctct cgttattaca	1080
ctgtattgca atcatcgca tagatccaaa agaagccgcc tgctccatag cgattacatg	1140
aatatgactc cagccgcccc tggccccaca aggaacact accagcctta cgcaccacct	1200
agagatttct ctgcctatcg gagccgagtg aaattttcta gatcagctga tgctcccgcc	1260
tatcagcagg gacagaatca actttacaat gagctgaacc tgggtcgcag agaagagtac	1320
gacgttttgg acaaacgccg gggccgagat cctgagatgg gggggaagcc gagaaggaag	1380
aatcctcaag aaggcctgta caacgagctt caaaaagaca aaatggctga ggcgtactct	1440

gagatcggca tgaagggcga gcggagacga ggcaagggtc acgatggctt gtatcagggc 1500  
ctgagtacag ccacaaagga cacctatgac gcctccaca tgcaggcact gccccacgc 1560  
tag 1563

<210> 66  
<211> 520  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 66

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

Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys

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

Ala Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val  
275 280 285  
Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr  
290 295 300  
Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala  
305 310 315 320  
Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe  
325 330 335  
Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val

340 345 350  
Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg  
355 360 365  
Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro  
370 375 380  
Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro  
385 390 395 400  
Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala  
405 410 415

Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu  
420 425 430  
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly

435	440	445	
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu			
450	455	460	
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser			
465	470	475	480
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly			
	485	490	495
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu			
	500	505	510
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg			
	515	520	
<210>	67		
<211>	1464		
<212>	DNA		
<213>	Homo sapiens		
<400>	67		
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc			60
ccgcagatcc agttggtgga atcagggggc ggtgtggtgc agccgggtag gagcctgaga			120
ctgtcatgcg tggcgtctgg cttcacattc aagaactacg gcatgcactg ggtgcgacag			180
gcccccgaa agggtttgga gtgggtcgcc gtgatctggt acgacggatc taatgagtat			240
tacggagatc ctgtgaaggg aaggttcacc atctcccgcg acaatagcaa aaatatgctc			300
tacctgcaaa tgaactcact cagggcggat gatacggcgg tctactattg cgctcgctca			360
gggattgctg tggccggcgc attcgattac tggggacagg gtaccctggt gacagtatca			420
agcggaggcg gcggctctgg cggcggcgga tctggcgggg ggggaagtga gattgtgttg			480
acacagtctc ccgataacct gtcactgtca ccggcgaga aggcaacgct gagttgcaga			540
gcaagccagt cagtctctc tctttttctg gcctgggtatc agcaaaaacc aggtcaggca			600
ccatctctcc tgatttacgt tgccagcaga cgggcggctg gcattcccga caggttctct			660
ggaagcggat ctgggaccga ttttacctg acaattagcc gcttggagcc cgaagacttt			720
ggtatgtttt actgccagca ctacggaagg acacctttca catttggccc gggcacgaaa			780
gtcgatataa aacgcgcagc cgccattgaa gtaatgtacc caccacctta tttggacaat			840
gaaaagtcca atggtacat tattcacgtc aagggaagc atctctgtcc aagccctctg			900
ttccccggcc cctccaaaacc attctgggtg ctggtgggtcg tcggcggagt tctggcctgc			960

tattctctgc tcgtgactgt tgcattcatc attttctggg tgagatccaa aagaagccgc 1020

ctgtccata gcgattacat gaatatgact ccacgccgcc ctggcccccac aaggaaacac 1080

taccagcctt acgcaccacc tagagatttc gctgcctatc ggagccgagt gaaattttct 1140

agatcagctg atgtcccgcc ctatcagcag ggacagaatc aactttacaa tgagctgaac 1200

ctgggtcgca gagaagagta cgacgttttg gacaaacgcc ggggccgaga tcctgagatg 1260

ggggggaagc cgagaaggaa gaatcctcaa gaaggcctgt acaacgagct tcaaaaagac 1320

aaaatggctg aggcgtactc tgagatcggc atgaaggcg agcggagacg aggcaagggt 1380

cacgatggct tgtatcaggg cctgagtaca gccacaaagg acacctatga cgccctccac 1440

atgcaggcac tgcccccacg ctag 1464

<210> 68

<211> 487

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Ile Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

20 25 30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Lys Asn Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Met Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Ile Ala Val Ala Gly Ala Phe

115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

130	135	140	
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu			
145	150	155	160
Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Lys Ala Thr			
	165	170	175
Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp			
	180	185	190
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ser Leu Leu Ile Tyr Val Ala			
	195	200	205
Ser Arg Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser			
	210	215	220
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe			
225	230	235	240
Gly Met Phe Tyr Cys Gln His Tyr Gly Arg Thr Pro Phe Thr Phe Gly			
	245	250	255
Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Ala Ile Glu Val Met			
	260	265	270
Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile			
	275	280	285
His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro			
	290	295	300
Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys			
305	310	315	320
Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser			
	325	330	335
Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg			
	340	345	350
Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg			
	355	360	365
Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp			
	370	375	380
Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn			

385                      390                      395                      400  
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg

                    405                      410                      415  
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly

                    420                      425                      430  
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu

                    435                      440                      445  
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

                    450                      455                      460  
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His

465                      470                      475                      480

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 69

<211> 1437

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 69

atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60

ccgcagattc agctcgtgga gtcaggtggt ggctgtggtc agcccgacg gtccttgca 120

ctctcttggt tggcaagcgg atttaccttt aagaactatg gcatgcactg ggtgaggcag 180

gccccggaa aaggactgga gtgggttgct gtgatctggt acgacgggtc caacgaatat 240

tatggcgatc ctgtgaaggg acggtttaca atctcacgcg ataactcaa gaacatgctg 300

tacctgcaa tgaactctct gcgcgtgat gacactgccg tgtattattg cgctcggagt 360

ggtatcgccg tcgcaggagc atttgattat tgggggcaag ggaccctcgt gacagtgagt 420

tccggagggg gaggttctgg tggaggcggc tctggtgggg gaggcagcga gatcgttctg 480

accagtctc ctgacacact gtcactgtcc cctggtgaaa aggccacact gtctttaga 540

gcgtcccaga gcgtttccag ttctttcctt gcatggtatc aacaaaaacc cgggcaggct 600

ccaagcttgc tgatctacgt ggccagccgc cgggccgcag gcatccctga taggtttagc 660

ggttctggga gcgggacgga cttcaccttg acaatatcac ggctggaacc cgaagacttc 720

ggaatgtttt attgccagca ctacgaaga actccattca cctttggccc gggaacgaag 780



gtagacatca agagagcagc agccctcgac aacgagaaat ccaatggaac cattatccat 840  
 gtgaaggga aacatctctg cccttcacca ttgttcctg gaccagcaa gcctttttgg 900  
 gttctggtcg tggtaggggg cgctctggct tgttactccc tctcgttac agtcgccttc 960  
 ataatctttt gggttagatc caaaagaagc cgctgctcc atagcgatta catgaatatg 1020  
 actccagcc gccctggccc cacaaggaaa cactaccagc cttacgcacc acctagagat 1080  
 ttcgctgcct atcggagccg agtgaaattt tctagatcag ctgatgctcc cgcctatcag 1140

caggacaga atcaacttta caatgagctg aacctgggtc gcagagaaga gtacgacgtt 1200  
 ttggacaaac gccggggccg agatctgag atggggggga agccgagaag gaagaatcct 1260  
 caagaaggcc tgtacaacga gcttcaaaaa gacaaaatgg ctgaggcgta cttgagatc 1320  
 ggcatgaagg gcgagcggag acgaggcaag ggtcacgatg gcttgtatca ggcctgagt 1380  
 acagccacaa aggacaccta tgacgccctc cacatgcagg cactgcccc acgctag 1437

<210> 70

<211> 478

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

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

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly  
 130 135 140  
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu  
  
 145 150 155 160  
 Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Lys Ala Thr  
 165 170 175  
 Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp  
 180 185 190  
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ser Leu Leu Ile Tyr Val Ala  
 195 200 205  
 Ser Arg Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 210 215 220  
  
 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe  
 225 230 235 240  
 Gly Met Phe Tyr Cys Gln His Tyr Gly Arg Thr Pro Phe Thr Phe Gly  
 245 250 255  
 Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu  
 260 265 270  
 Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro  
 275 280 285  
 Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val  
  
 290 295 300  
 Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe  
 305 310 315 320  
 Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp  
 325 330 335  
 Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr  
 340 345 350  
 Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val  
 355 360 365  
  
 Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn

370	375	380	
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val			
385	390	395	400
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg			
405	410	415	
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys			
420	425	430	
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg			
435	440	445	
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys			
450	455	460	
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg			
465	470	475	
<210> 71			
<211> 1545			
<212> DNA			
<213> Homo sapiens			
<400> 71			
atggcactcc ccgtaaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc		60	
ccgcagatac agcttgtcga atccggtggc ggggtggtgc agcctggacg cagcctgcgg		120	
ctttcttgcg tggccagcgg atttaccttc aagaactacg ggatgcattg ggtccgccag		180	
gcaccgcgca aaggccttga gtgggttgca gtgatctggt acgacggcag taacgagtat		240	
tatggcgacc ccgtgaaggg aaggtttact atttcaagag ataatagtaa gaacatgttg		300	
tatctgcaaa tgaacagtct gagagcggac gacactgccg tgtactactg tgctcgtcc		360	
ggcatcgctg tggcaggggc ctttgactac tggggtcagg ggacgtggt cacggttagt		420	
tccgggggcg gtggttccgg aggaggcgggt tccggcggcg gcggatcaga aatcgttctt		480	
actcagatgc ccgatacgt gtccttgtct ccgggagaaa aagccacact gagctgccga		540	
gcctcacagt cagtaagttc ttatttcctc gcttggtacc agcaaaaacc ggggcaggcc		600	
ccttccttcg tttatctagt ggcctctagg agagccgccg gtattcctga ccggttcagc		660	
ggaagtggtt ccgggactga ttttacgtc acgatctccc gattggagcc cgaggatttc		720	
gggatgttct actgtcagca ttatggaaga acgcccttta ccttcggtcc gggaactaag		780	
gttgatatta agcgggctgc tgcccttagc aactccatca tgtatttttc tcacttcgtg		840	

ccagtattcc tgccagccaa accgaccaca accccagcac ctagacctcc tactcccgt 900  
cccaccatag cttcacagcc gctgagtttg aggccagagg cctgtcggcc tgctgcaggc 960

ggagcagttc acaccagggg acttgacttt gcatgtgaca tctatatttg ggctccactg 1020  
gcgggaacct gcgggtgct ccttttgtca ctggttatca cactgtattg caatcatagg 1080  
aatagatcca aaagaagccg cctgtcccat agcgattaca tgaatatgac tccacgccgc 1140  
cctggcccca caaggaaaca ctaccagcct tacgcaccac ctagagattt cgctgcctat 1200  
cggagccgag tgaattttc tagatcagct gatgtcccg cctatcagca gggacagaat 1260  
caactttaca atgagctgaa cctgggtcgc agagaagagt acgacgtttt ggacaaacgc 1320  
cggggccgag atcctgagat gggggggaag ccgagaagga agaatcctca agaaggcctg 1380

tacaacgagc ttcaaaaaga caaatggct gaggcgtact ctgagatcgg catgaagggc 1440  
gagcggagac gaggcaaggc tcacgatggc ttgtatcagg gcctgagtac agccacaaag 1500  
gacacctatg acgccctcca catgcaggca ctgccccac gctag 1545

<210> 72  
<211> 514  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 72

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Ile Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

20 25 30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Lys Asn Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Met Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Ile Ala Val Ala Gly Ala Phe  
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly  
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu  
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Lys Ala Thr  
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp  
180 185 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ser Leu Leu Ile Tyr Val Ala  
195 200 205

Ser Arg Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
210 215 220

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe  
225 230 235 240

Gly Met Phe Tyr Cys Gln His Tyr Gly Arg Thr Pro Phe Thr Phe Gly  
245 250 255

Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Ser Asn Ser  
260 265 270

Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro  
275 280 285

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala  
290 295 300

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly  
305 310 315 320

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile  
325 330 335

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val  
340 345 350

Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu  
355 360 365

Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr  
370 375 380

Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr  
385 390 395 400

Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln  
405 410 415

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu  
420 425 430

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly  
435 440 445

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

450 455 460

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly  
465 470 475 480

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser  
485 490 495

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro  
500 505 510

Pro Arg

<210> 73

<211> 1476

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 73

atggcactcc ccgtaactgc tctgtctgtg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc	60
ccgcaggtgc agctgggtgca gagggtgggca gaagtaaaga agcctgggtgc ctctgtcaaa	120
gttagttgca aagcatctgg gtatactttc accggttact atatcattg gggttcggcag	180
gccccggagc agggactgga gtggatgggc tggatcaacc caaattcagg cggcactaac	240
tatgtctaaa agttccaggg cagggtcaca atggccccggg atacttcaat tagcaccgtc	300
tatatggatc ttagtcggct gcgcagtgac gataccgctg tctactattg cgcaaggatc	360

aggggcggca attctgtttt tgactattgg ggccaggga cactgggtgac cgtctcctct 420  
  
 ggtggaggcg gtagtgggtg aggcgggtcc ggaggagggg gctccgatat agtgatgact 480  
 caaagtcccg atagcttggc agtatctctt ggggaacgcg ccactattaa ctgtaaatec 540  
 acccagtcga ttctctatac ctctaacaac aagaatttcc tcgctggta tcagcaaaaa 600  
 cccgggcagc cacctaaact gcttatatcc tgggccagca tcaggagatc cggcgtccct 660  
 gatcggttca gcggtagtgg cagcgggaca gacttcgctc tgaccatcag tagcctccag 720  
 gctgaagatg tcgcagtgtg ttattgccag cagtacttca gcacgatgtt tagcttcggg 780  
 cagggaacca agctggaaat aaagagagct gcagcaatcg aggtgatgta cccacctcca 840  
  
 tatctggaca atgaaaagtc caatggcact atcatacacg tgaagggcaa acacctgtgt 900  
 ccatctccac ttttcccggt cccgtctaaa cttttctggg tgctgggtgt ggtgggcgga 960  
 gttctggcct gttattcact gctggtcacc gtggctttca tcattttttg ggtaaagatcc 1020  
 aaaagaagcc gcctgctcca tagcgattac atgaatatga ctccacgccg cctggccccc 1080  
 acaaggaaac actaccagcc ttacgcacca cctagagatt tcgctgccta tcggagccga 1140  
 gtgaaatfff ctagatcagc tgatgctccc gcctatcagc agggacagaa tcaactttac 1200  
 aatgagctga acctgggtcg cagagaagag tacgacgttt tggacaaacg ccggggccga 1260  
  
 gatcctgaga tgggggggaa gccgagaagg aagaatctc aagaaggcct gtacaacgag 1320  
 cttcaaaaag acaaaatggc tgaggcgtac tctgagatcg gcatgaaggg cgagcggaga 1380  
 cgaggcaagg gtcacgatgg cttgtatcag ggcttagta cagccacaaa ggacacctat 1440  
 gacgcctcc acatgcaggc actgccccca cgtag 1476  
  
 <210> 74  
 <211> 491  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 74  
  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
  
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val  
 20 25 30  
 Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr  
 35 40 45  
 Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Gln



50                      55                      60  
 Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn  
 65                      70                      75                      80  
 Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Ala Arg Asp Thr Ser  
  
                     85                      90                      95  
 Ile Ser Thr Val Tyr Met Asp Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr  
                     100                      105                      110  
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Arg Gly Gly Asn Ser Val Phe Asp  
                     115                      120                      125  
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly  
                     130                      135                      140  
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr  
 145                      150                      155                      160  
  
 Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile  
                     165                      170                      175  
 Asn Cys Lys Ser Thr Gln Ser Ile Leu Tyr Thr Ser Asn Asn Lys Asn  
                     180                      185                      190  
 Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu  
                     195                      200                      205  
 Ile Ser Trp Ala Ser Ile Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
                     210                      215                      220  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ala Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln  
  
 225                      230                      235                      240  
 Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Phe Ser Thr Met  
                     245                      250                      255  
 Phe Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala  
                     260                      265                      270  
 Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn  
                     275                      280                      285  
 Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu  
                     290                      295                      300

Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly  
 305 310 315 320  
 Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe  
 325 330 335  
 Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn  
 340 345 350  
 Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr  
 355 360 365  
 Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser

370 375 380  
 Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr  
 385 390 395 400  
 Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys  
 405 410 415  
 Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn  
 420 425 430  
 Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu  
 435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly  
 450 455 460  
 His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr  
 465 470 475 480  
 Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
 485 490

<210> 75

<211> 1449

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 75

atggcactcc ccgtactgc tctgtctgtg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60

ccgcaggtac agctggtgca gagcggggcc gaggtcaaaa agcccggggc ttcagttaag 120

gttagctgca aggttccgg ctacaccttt accggttact atattcactg ggtagacag 180

gcacctgagc aaggactgga gtggatgggg tggattaacc ccaatagcgg tgggaccaac 240  
 tacgcccaga agtttcaagg ccgagtgaca atggcacgag acacctccat ttccactgtg 300  
 tacatggact tgagccgcct caggtcagac gacaccgcag tgtactactg tgcgcgaatc 360  
 cgcggcggaa acagcgtgtt tgactactgg ggtcagggca cgttgggtgac cgtgtcttcc 420  
 ggaggggggg gatctgttgg cgggggctcc ggcggaggcg gtagtgatat tgtgatgact 480  
 cagtcaccgg acagtcttgc tgtttcactt ggtgagaggg ccaccataaa ttgtaaaagc 540

accagagca ttctctacac atctaacaac aaaaatttcc tggcctggta ccagcagaag 600  
 cccggacagc cacccaaatt gctgattagc tgggccagca ttcgagaatc tggggttccg 660  
 gaccgctttt ccgggtctgg ctctgggacc gacttcgctt tgaccataag ctctcttcag 720  
 gccgaagacg tcgcagtata ctattgtcaa cagtattttt ctaccatgtt ttccttcggc 780  
 cagggaacta agttggagat caagagagca gctgcattgg ataatgagaa gtccaatggc 840  
 actattatcc acgtgaaagg taaacacctg tgccttcac cctgtttcc aggacctagt 900  
 aaaccattct gggctcttgg tgtagtcggg ggcgttttgg catgttattc ctttcttgtg 960

acagtgcct ttatcatttt ctgggtgaga tccaaaagaa gccgcctgct ccatagcgat 1020  
 tacatgaata tgactccacg ccgccttggc ccacaagga aacactacca gccttacgca 1080  
 ccacctagag atttcgctgc ctatcggagc cgagtgaat tttctagatc agctgatgct 1140  
 cccgcctatc agcagggaca gaatcaactt tacaatgagc tgaacctggg tcgcagagaa 1200  
 gagtacgacg ttttggacaa acgcccgggc cgagatcctg agatgggggg gaagccgaga 1260  
 aggaagaatc ctcaagaagg cctgtacaac gagcttcaaa aagacaaaat ggctgaggcg 1320  
 tactctgaga tcggcatgaa gggcgagcgg agacgaggca agggtcacga tggcttgtat 1380

cagggcctga gtacagccac aaaggacacc tatgacgcc tccacatgca ggcactgccc 1440  
 ccacgctag 1449

<210> 76  
 <211> 482  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 76

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val  
 20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn

65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Ala Arg Asp Thr Ser

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Arg Gly Gly Asn Ser Val Phe Asp

115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr

145 150 155 160

Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile

165 170 175

Asn Cys Lys Ser Thr Gln Ser Ile Leu Tyr Thr Ser Asn Asn Lys Asn

180 185 190

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu

195 200 205

Ile Ser Trp Ala Ser Ile Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Phe Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala

260 265 270

Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys

275 280 285  
 His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp  
 290 295 300  
 Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val  
 305 310 315 320  
 Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu

325 330 335  
 Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr  
 340 345 350  
 Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr  
 355 360 365  
 Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln  
 370 375 380  
 Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu  
 385 390 395 400

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly  
 405 410 415  
 Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu  
 420 425 430  
 Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly  
 435 440 445  
 Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser  
 450 455 460  
 Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro

465 470 475 480  
 Pro Arg

<210> 77  
 <211> 1557  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 77

atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60  
ccgcaagtcc agcttgtgca gaggcgagct gaggtgaaaa aaccaggcgc ctccgttaag 120  
gtgtcttgca aagccagcgg atacacattt accgggtact atattcactg ggtgaggcag 180  
gccccgaac agggccttga atggatgggg tggatcaatc caaatccgg gggaaccaat 240  
tatgctcaga aatttcaggg cagagtgaac atggccaggg acacctcaat cagcacagtc 300

tacatggacc tgagccgcct gaggtctgat gacacagccg tctactactg tgcccggatc 360  
agagggggaa acagtgtctt cgactattgg gggcaggga ccctgggtgac tgtctcctcc 420  
gggggagggg gtagcggggg aggcggcagc ggcgggggtg gttctgacat tgttatgacc 480  
caatccccag actctctggc cgtgagcctg ggtgagagag ccaccatcaa ttgcaagtcc 540  
accagagca tactctatac gtcaacaat aagaatttcc tggcgtggta tcagcaaaag 600  
ccgggtcaac caccgaagt gttgattagc tgggcatcaa ttcgagaatc tggcgtccct 660  
gataggttta gcgggagcgg tagtggaacc gactttgcgc tgaccatttc atcccttcag 720

gcagaggacg tggtgtgtga ttactgtcaa cagtacttca gcacgatgtt ttctttcggc 780  
caggggacga agctggagat aaagcgggccc gcagactca gcaacagcat catgtacttt 840  
tctcatttcg tcccagtttt tctccccgcc aaaccaccca ctaccctgc tctaggcct 900  
cccactcccg caccacccat tgettcccaa cctctgtcat tgaggcccgga agcctgcaga 960  
cctgcccagc gaggggctgt gcacacccgc ggtctggatt ttgcttgtga tatctacatt 1020  
tgggcccctt tggccggaac ctgcggagtg ttgttgtga gccttgttat cacgtgtac 1080  
tgtaatcaca gaaacagatc caaaagaagc cgctgtctcc atagcgatta catgaatatg 1140

actccacgcc gccctggccc cacaaggaaa cactaccagc cttacgcacc acctagagat 1200  
ttcgctgcct atcgagcccg agtgaaattt tctagatcag ctgatgtcc cgcctatcag 1260  
caggacaga atcaacttta caatgagctg aacctgggtc gcagagaaga gtacgacgtt 1320  
ttggacaaac gccggggccg agatcctgag atggggggga agccgagaag gaagaatcct 1380  
caagaaggcc tgtacaacga gcttcaaaaa gacaaaatgg ctgaggcgta ctctgagatc 1440  
ggcatgaagg gcgagcggag acgaggcaag ggtcacgatg gcttgtatca gggcctgagt 1500  
acagccacaa aggacaccta tgacgccctc cacatgcagg cactgcccc acgctag 1557

<210> 78  
<211> 518  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 78

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

Phe Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala  
 260 265 270  
  
 Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu  
 275 280 285  
 Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala  
 290 295 300  
 Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg  
 305 310 315 320  
 Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys  
 325 330 335  
 Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu  
  
 340 345 350  
 Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys  
 355 360 365  
 Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg  
 370 375 380  
 Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp  
 385 390 395 400  
 Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala  
 405 410 415  
  
 Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu  
 420 425 430  
 Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp  
 435 440 445  
 Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu  
 450 455 460  
 Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile  
 465 470 475 480  
 Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr  
  
 485 490 495  
 Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met



500	505	510
Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
515		
<210> 79		
<211> 1461		
<212> DNA		
<213> Homo sapiens		
<400> 79		
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc		60
ccgcaggtgc agctccaaga gtcaggacca ggacttgtca aaccaagcca gaccctcagc		120
cttacctgca ccgtcagcgg gggctccatc agctctgggg cttactactg gacatggata		180
cgacagcatc ccggtaaagg tctggagtgg atcgggtaca tacactatag tggttccaca		240
tattctaate catctcttaa gactcgaatt acaatttcac tcgatacttc aaagaatcag		300
ttcagcttga aactgaactc cgtgaccgcg gctgacaccg ccgtgtacta ctgtgcacgc		360
caagaggatt atggcggact gtctgattat tgggggcagg gaactctcgt gacagtgagc		420
tccggcgggg gcggcagcgg tgggggtgga agtgggtggag ggggcagcga gatcgtgatg		480
accagagtc ctgccactc gtcagtgagt cctggggagc gaatcacact ttcctgtcga		540
gcgtctcagt ccgtgaccac ggacctggcg tggtagcagc agatgccagg ccaggcgcca		600
agactcctga tctacgacgc ttctaccgcg gctactggtt tccccgccag attctccgga		660
agcgggtccg ggacggattt tacacttacc atctcttcat tgcaggctga ggattttgcc		720
gtgtactact gtcagcatta caaacctgg ccctcactt tcgggggcgg aacaaaagtg		780
gaaattaaac gggcagcagc tattgaggtg atgtaccac cccctacct ggacaacgag		840
aatccaatg gcaccatcat ccacgttaag ggtaagcact tgtgtccctc accactcttc		900
cctgggccta gcaagccatt ctgggtcctg gtggtcgtgg gaggcgtgct ggcctgctat		960
tccctcctgg ttaccgttgc ctttatcata ttttgggtca gatccaaaag aagccgcctg		1020
ctccatagcg attacatgaa tatgactcca cgccgccttg gccccacaag gaaactac		1080
cagccttacg caccacctag agatttcgct gcctatcgga gccagtgaa attttctaga		1140
tcagctgatg ctccgccta tcagcaggga cagaatcaac tttaaatga gctgaacctg		1200
ggtcgcagag aagagtacga cgttttggac aaacgccggg gccgagatcc tgagatgggg		1260
gggaagccga gaaggaagaa tcctcaagaa ggcctgtaca acgagcttca aaaagacaaa		1320
atggctgagg cgtactctga gatcgcatg aaggcgagc ggagacgagg caagggtcac		1380

gatggcttgt atcagggcct gactacagcc acaaaggaca cctatgacgc cctccacatg 1440

caggcactgc ccccacgcta g 1461

<210> 80

<211> 486

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ile Ser Ser Gly Ala Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln His Pro

50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr

65 70 75 80

Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Leu Asp Thr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met

145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ile Thr

165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Thr Asp Leu Ala Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Met Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser  
195 200 205

Thr Arg Ala Thr Gly Phe Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly  
210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Phe Ala  
225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Lys Thr Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gly  
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr  
260 265 270

Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His  
275 280 285

Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser  
290 295 300

Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr  
305 310 315 320

Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys  
325 330 335

Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg  
340 345 350

Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp  
355 360 365

Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala  
370 375 380

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu  
385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp  
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu  
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile  
435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 81

<211> 1434

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 81

atggcactcc ccgtaactgc tctgtctgtg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60

ccgcagggtgc agttgcagga gagegggcca ggcttgggtga agcccagcca aacactgagc 120

ctcacctgta ctgtgtccgg tggtagcatt tccagcgggg cgtattattg gacatggata 180

cgccaacacc ctggaaaagg gttggagtgg attggataca tccattattc tgggtccacc 240

tatagtaacc cttctctcaa gtctcgcatt actattagtt tggatacctc taagaatcag 300

tttagtctga agctgaacag tgtaaccgcc gccgacaccg cggcttacta ctgtgtctagg 360

caggaggatt acgggggact gtctgattac tggggccagg ggacattggt caccgtttca 420

agcgggggcg gcggatctgg cggaggggga tctggaggcg gaggtcttga gatcgtaatg 480

actcagagcc cagccaccct gtccgtctct cccggcgaac gcatcactct gagctgtagg 540

gcatcacagt ctgttaccac agatctggct tggatatcaac aaatgcctgg gcaggccccg 600

cgactgttga tttatgacgc ctctacgcgg gccacaggat ttcttgcccc gtctctccggg 660

tctggttctg gcaccgattt taccttgaca atcagtagct tgcaggcaga agatttcgct 720

gtgtattact gccaacatta taagacatgg cctttgacat tcggcggggg aaccaaagtg 780

gagatcaaac gcgccgcagc cctggacaat gagaagtcta atgggacat cattcacgtc 840

aaagggaac acctgtgccc ctctctcttg ttcccaggcc cttctaagcc cttctgggtt 900

ctcgtggtgg tgggcggtgt cctggcctgc tattcccttc ttgtgacagt ggcctttatc 960

atTTTTTggg tgagatccaa aagaagccgc ctgctccata gcgattacat gaatatgact 1020

ccacgccgcc ctggccccac aaggaaacac taccagcctt acgcaccacc tagagatttc 1080

gctgcctatc ggagccgagt gaaattttct agatcagctg atgctcccgc ctatcagcag 1140

ggacagaatc aactttacaa tgagctgaac ctgggtcgca gagaagagta cgacgttttg 1200

gacaaacgcc ggggccgaga tcctgagatg ggggggaagc cgagaaggaa gaatcctcaa 1260  
gaaggcctgt acaacgagct tcaaaaagac aaaatggctg aggcgtactc tgagatcggc 1320  
atgaaggcg agcggagacg aggcaagggt cacgatggct tgtatcaggc cctgagtaca 1380  
gccacaaagg acacctaata cgccctccac atgcaggcac tgcccccacg ctag 1434

<210> 82

<211> 477

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

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

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

	180		185		190
Gln	Gln	Met	Pro	Gly	Gln
			Ala	Pro	Arg
			Leu	Leu	Ile
				Tyr	Asp
				Ala	Ser
	195		200		205
Thr	Arg	Ala	Thr	Gly	Phe
			Pro	Ala	Arg
			Phe	Ser	Gly
				Ser	Gly
				Ser	Gly
	210		215		220
Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
			Ile	Ser	Ser
			Leu	Gln	Ala
			Glu	Asp	Phe
					Ala
225			230		235
Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His
			Tyr	Lys	Thr
			Trp	Pro	Leu
				Thr	Phe
				Gly	Gly
			245		250
					255
Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
			Lys	Arg	Ala
			Ala	Ala	Ala
			Leu	Asp	Asn
				Glu	Lys
			260		265
					270
Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Ile
			His	Val	Lys
			Gly	Lys	His
			Leu	Cys	Pro
				Ser	
			275		280
					285
Pro	Leu	Phe	Pro	Gly	Pro
			Ser	Lys	Pro
			Phe	Trp	Val
			Leu	Val	Val
			Val		
	290		295		300
Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Cys
			Tyr	Ser	Leu
			Leu	Val	Thr
				Val	Ala
				Phe	Ile
305			310		315
					320
Ile	Phe	Trp	Val	Arg	Ser
			Lys	Arg	Ser
			Arg	Leu	Leu
				His	Ser
				Asp	Tyr
			325		330
					335
Met	Asn	Met	Thr	Pro	Arg
			Arg	Pro	Gly
			Pro	Thr	Arg
			Lys	His	Tyr
				Gln	
			340		345
					350
Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg
			Asp	Phe	Ala
			Ala	Tyr	Arg
			Ser	Arg	Val
			Lys		
			355		360
					365
Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp
			Ala	Pro	Ala
			Tyr	Gln	Gln
			Gly	Gln	Asn
				Gln	
			370		375
					380
Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn
			Leu	Gly	Arg
			Arg	Glu	Glu
			Tyr	Asp	Val
				Leu	
385			390		395
					400
Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg
			Asp	Pro	Glu
			Met	Gly	Gly
			Lys	Pro	Arg
			Arg		
			405		410
					415
Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly
			Leu	Tyr	Asn
			Glu	Leu	Gln
			Lys	Asp	Lys
			Met		
			420		425
					430

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

435	440	445	
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp			
450	455	460	
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg			
465	470	475	
<210>	83		
<211>	1542		
<212>	DNA		
<213>	Homo sapiens		
<400>	83		
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc		60	
ccgcaggtac agttgcagga aagcggcccc ggcccttgtaa aaccaagcca gactctcagt		120	
ttgacttgca ccgtctcagg aggaagcatt tccagtgggg cttattattg gacttggatt		180	
cggcagcatc ctgggaaagg gttggaatgg atcgggtata ttattatag cggtagcacc		240	
tattccaatc cgtctttgaa aagcagaatc actatttcac tcgacacctc taagaaccag		300	
ttcagttcga aactgaactc cgtgacagcg gccgacacag ctgtgtacta ctgtgcacgg		360	
caagaagatt atggggggct gttcgattat tggggccaag gcacactggt gacagtatca		420	
agcgggtggag gaggtccgg gggcggagga agtggaggcg gggggagcga aattgtgatg		480	
accagtctc cagccacgct gtcagtgtct ccgggagaac gcataaccct ctctgccgg		540	
gccagtcagt ccgtcacgac cgatttggct tggtatcaac agatgcctgg gcaggcccc		600	
cgcttgctga tctatgacgc ctccaccaga gcaactggtt tccccgccg gttcagcgga		660	
tctggaagcg gtacagattt tacacttacc atctcatcat tgcaagctga ggattttgcc		720	
gtgtactact gccagcacta caagacctgg cctttgacgt tcggcggcgg aacaaaagtg		780	
gagattaaaa gagccgctgc cctcagtaac tcaatcatgt actttagtca ctttgtgcct		840	
gtgtttctgc cagcaaagcc aacaaccaca ccagaccccc gccctccaac gctgcccc		900	
accatcgct cccagcctct gagcttgagg cctgaggctt gtcgcccagc tgctggagg		960	
gctgtgcata cagaggact ggatttcgcc tgcgatatct atatctgggc accacttgcc		1020	
ggtacttgtg gtgtgttgct gctctcactg gtcacacgc tgtactgtaa ccataggaat		1080	
agatccaaaa gaagccgcct gctccatagc gattacatga atatgactcc acgccgcct		1140	
ggccccacaa ggaacacta ccagccttac gcaccaccta gagatttcgc tgcctatcgg		1200	

agccgagtga aattttctag atcagctgat gctccgcct atcagcaggg acagaatcaa 1260  
ctttacaatg agctgaacct gggctgcaga gaagagtacg acgttttgga caaacgccgg 1320  
ggccgagatc ctgagatggg ggggaagccg agaaggaaga atcctcaaga aggcctgtac 1380

aacgagcttc aaaaagacaa aatggctgag gctactctg agatcgcat gaaggcgag 1440  
cggagacgag gcaagggtca cgatggcttg tatcagggcc tgagtacagc cacaaaggac 1500  
acctatgacg cctccacat gcaggcaactg cccccacgt ag 1542

<210> 84  
<211> 513  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 84

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu  
1 5 10 15  
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

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

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp  
100 105 110  
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Glu Asp Tyr Gly Gly Leu Phe  
115 120 125  
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly  
130 135 140  
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met  
145 150 155 160



Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ile Thr

165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Thr Asp Leu Ala Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Met Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser

195 200 205

Thr Arg Ala Thr Gly Phe Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Phe Ala

225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Lys Thr Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln

405 410 415  
 Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu  
 420 425 430  
 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly  
 435 440 445  
 Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln

450 455 460  
 Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu  
 465 470 475 480  
 Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr  
 485 490 495  
 Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro  
 500 505 510  
 Arg

<210> 85  
 <211> 993  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 85  
 Met Pro Ala Leu Ala Arg Asp Gly Gly Gln Leu Pro Leu Leu Val Val  
 1 5 10 15  
 Phe Ser Ala Met Ile Phe Gly Thr Ile Thr Asn Gln Asp Leu Pro Val  
 20 25 30  
 Ile Lys Cys Val Leu Ile Asn His Lys Asn Asn Asp Ser Ser Val Gly  
 35 40 45  
 Lys Ser Ser Ser Tyr Pro Met Val Ser Glu Ser Pro Glu Asp Leu Gly  
 50 55 60  
 Cys Ala Leu Arg Pro Gln Ser Ser Gly Thr Val Tyr Glu Ala Ala Ala

65 70 75 80  
 Val Glu Val Asp Val Ser Ala Ser Ile Thr Leu Gln Val Leu Val Asp  
 85 90 95

Ala Pro Gly Asn Ile Ser Cys Leu Trp Val Phe Lys His Ser Ser Leu  
100 105 110

Asn Cys Gln Pro His Phe Asp Leu Gln Asn Arg Gly Val Val Ser Met  
115 120 125

Val Ile Leu Lys Met Thr Glu Thr Gln Ala Gly Glu Tyr Leu Leu Phe  
130 135 140

Ile Gln Ser Glu Ala Thr Asn Tyr Thr Ile Leu Phe Thr Val Ser Ile  
145 150 155 160

Arg Asn Thr Leu Leu Tyr Thr Leu Arg Arg Pro Tyr Phe Arg Lys Met  
165 170 175

Glu Asn Gln Asp Ala Leu Val Cys Ile Ser Glu Ser Val Pro Glu Pro  
180 185 190

Ile Val Glu Trp Val Leu Cys Asp Ser Gln Gly Glu Ser Cys Lys Glu  
195 200 205

Glu Ser Pro Ala Val Val Lys Lys Glu Glu Lys Val Leu His Glu Leu  
210 215 220

Phe Gly Thr Asp Ile Arg Cys Cys Ala Arg Asn Glu Leu Gly Arg Glu  
225 230 235 240

Cys Thr Arg Leu Phe Thr Ile Asp Leu Asn Gln Thr Pro Gln Thr Thr  
245 250 255

Leu Pro Gln Leu Phe Leu Lys Val Gly Glu Pro Leu Trp Ile Arg Cys  
260 265 270

Lys Ala Val His Val Asn His Gly Phe Gly Leu Thr Trp Glu Leu Glu  
275 280 285

Asn Lys Ala Leu Glu Glu Gly Asn Tyr Phe Glu Met Ser Thr Tyr Ser  
290 295 300

Thr Asn Arg Thr Met Ile Arg Ile Leu Phe Ala Phe Val Ser Ser Val  
305 310 315 320

Ala Arg Asn Asp Thr Gly Tyr Tyr Thr Cys Ser Ser Ser Lys His Pro  
325 330 335

Ser Gln Ser Ala Leu Val Thr Ile Val Glu Lys Gly Phe Ile Asn Ala  
340 345 350

Thr Asn Ser Ser Glu Asp Tyr Glu Ile Asp Gln Tyr Glu Glu Phe Cys

355 360 365

Phe Ser Val Arg Phe Lys Ala Tyr Pro Gln Ile Arg Cys Thr Trp Thr

370 375 380

Phe Ser Arg Lys Ser Phe Pro Cys Glu Gln Lys Gly Leu Asp Asn Gly

385 390 395 400

Tyr Ser Ile Ser Lys Phe Cys Asn His Lys His Gln Pro Gly Glu Tyr

405 410 415

Ile Phe His Ala Glu Asn Asp Asp Ala Gln Phe Thr Lys Met Phe Thr

420 425 430

Leu Asn Ile Arg Arg Lys Pro Gln Val Leu Ala Glu Ala Ser Ala Ser

435 440 445

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

450 455 460

Lys Lys Cys Ser Asp Lys Ser Pro Asn Cys Thr Glu Glu Ile Thr Glu

465 470 475 480

Gly Val Trp Asn Arg Lys Ala Asn Arg Lys Val Phe Gly Gln Trp Val

485 490 495

Ser Ser Ser Thr Leu Asn Met Ser Glu Ala Ile Lys Gly Phe Leu Val

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

Tyr Ala Thr Ile Gly Val Cys Leu Leu Phe Ile Val Val Leu Thr Leu

545 550 555 560

Leu Ile Cys His Lys Tyr Lys Lys Gln Phe Arg Tyr Glu Ser Gln Leu

565 570 575

Gln Met Val Gln Val Thr Gly Ser Ser Asp Asn Glu Tyr Phe Tyr Val

580 585 590

Asp Phe Arg Glu Tyr Glu Tyr Asp Leu Lys Trp Glu Phe Pro Arg Glu

595                      600                      605  
 Asn Leu Glu Phe Gly Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Lys Val  
 610                      615                      620  
 Met Asn Ala Thr Ala Tyr Gly Ile Ser Lys Thr Gly Val Ser Ile Gln  
 625                      630                      635                      640  
 Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Lys Ala Asp Ser Ser Glu Arg Glu  
  
 645                      650                      655  
 Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Met Met Thr Gln Leu Gly Ser His Glu  
 660                      665                      670  
 Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Leu Ser Gly Pro Ile Tyr  
 675                      680                      685  
 Leu Ile Phe Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Tyr Leu Arg  
 690                      695                      700  
 Ser Lys Arg Glu Lys Phe His Arg Thr Trp Thr Glu Ile Phe Lys Glu  
 705                      710                      715                      720  
  
 His Asn Phe Ser Phe Tyr Pro Thr Phe Gln Ser His Pro Asn Ser Ser  
 725                      730                      735  
 Met Pro Gly Ser Arg Glu Val Gln Ile His Pro Asp Ser Asp Gln Ile  
 740                      745                      750  
 Ser Gly Leu His Gly Asn Ser Phe His Ser Glu Asp Glu Ile Glu Tyr  
 755                      760                      765  
 Glu Asn Gln Lys Arg Leu Glu Glu Glu Glu Asp Leu Asn Val Leu Thr  
 770                      775                      780  
 Phe Glu Asp Leu Leu Cys Phe Ala Tyr Gln Val Ala Lys Gly Met Glu  
  
 785                      790                      795                      800  
 Phe Leu Glu Phe Lys Ser Cys Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn  
 805                      810                      815  
 Val Leu Val Thr His Gly Lys Val Val Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu  
 820                      825                      830  
 Ala Arg Asp Ile Met Ser Asp Ser Asn Tyr Val Val Arg Gly Asn Ala  
 835                      840                      845  
 Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Leu Phe Glu Gly Ile

850                      855                      860

Tyr Thr Ile Lys Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu

865                      870                      875                      880

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

885                      890                      895

Asn Phe Tyr Lys Leu Ile Gln Asn Gly Phe Lys Met Asp Gln Pro Phe

900                      905                      910

Tyr Ala Thr Glu Glu Ile Tyr Ile Ile Met Gln Ser Cys Trp Ala Phe

915                      920                      925

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

930                      935                      940

Cys Gln Leu Ala Asp Ala Glu Glu Ala Met Tyr Gln Asn Val Asp Gly

945                      950                      955                      960

Arg Val Ser Glu Cys Pro His Thr Tyr Gln Asn Arg Arg Pro Phe Ser

965                      970                      975

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

980                      985                      990

Ser

<210> 86

<211> 63

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 86

atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60

ccg 63

<210> 87

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro

20

<210> 88

<211> 45

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 88

ggcgggtggag gctccggagg ggggggctct ggcggagggg gctcc 45

<210> 89

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 90

<211> 54

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 90

gggtctacat ccggctccgg gaagcccgga agtggcgaag gtagtacaaa gggg 54

<210> 91

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 92

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 92

Ala Ala Gly Cys Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly

100 105 110

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

115 120 125

<210> 93

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

35 40

<210> 94

<211> 37

<212> PRT



<213> Homo sapiens

<400> 94

Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly

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

35

<210> 95

<211> 6762

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Plasmid Vector

<400> 95

ctgacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga 60  
ccgtacact tgccagcgcc ctacgcgccg ctcttttcgc tttcttcct tcctttctcg 120  
ccacgttcgc cggttttccc cgtcaagctc taaatcgggg gtcctcttta gggttccgat 180  
  
ttagtgcttt acggcacctc gaccccaaaa aacttgatta gggatgatgt tcacgtagt 240  
ggccatcgcc ctgatagacg gtttttcgcc ctttgacgtt ggagtcacg ttctttaata 300  
gtggactctt gtccaaact ggaacaacac tcaacctat ctcggtctat tcttttgatt 360  
tataaggat tttgccgatt tcggcctatt ggtaaaaaa tgagctgatt taacaaaaat 420  
ttaacgcgaa ttttaacaaa atattaacgc ttacaatttg ccattcgcca ttcaggtgc 480  
gcaactgttg ggaagggcga tcggtgcggg cctcttcgct attacgccag ctggcgaaag 540  
ggggatgtgc tgcaaggcga ttaagtggg taacgccagg gttttccag tcacgacgtt 600  
  
gtaaaacgac ggccagtga tttgtaatac actcactata gggcgaccg gggatggcgc 660  
gccagtaatc aattacgggg tcattagttc atagccata tatggagttc cgcgttacat 720  
aacttacggt aaatggcccg cctggtgac cgcccaacga ccccgccca ttgacgtcaa 780  
taatgacgta ttttccata gtaacgcaa tagggacttt ccattgacgt caatgggtgg 840  
agtatttacg gtaactgcc cacttggcag tacatcaagt gtatcatatg ccaagtacgc 900  
cccatttga cgtcaatgac ggtaaatggc ccgcctggca ttatgccag tacatgacct 960  
tatgggactt tctacttgg cagtacatct acgtattagt catcgctatt accatgctga 1020

tcgggttttg gcagtagatc aatgggcgtg gatagcgggt tgactcacgg ggatttccaa	1080
gtctccacc cattgacgtc aatgggagtt tgttttggca ccaaatcaa cgggactttc	1140
caaatgtcg taacaactcc gcccattga cgcaaatggg cggtaggcgt gtacggtggg	1200
aggtctatat aagcagagct ggtttagtga accgggggtct ctctgggttag accagatctg	1260
agcctgggag ctctctggct aactaggga cccactgctt aagcctcaat aaagcttgcc	1320
ttgagtgtt caagtagtgt gtgcccgtct gttgtgtgac tctggttaact agagatccct	1380
cagacccttt tagtcagtgt ggaaaatctc tagcagtggc gccgaacag ggacttgaaa	1440
gcgaaagga aaccagagga gctctctcga cgcaggactc ggcttgctga agcgcgcacg	1500
gcaagaggcg aggggcggcg actggtgagt acgcaaaaaa tttgactag cggaggctag	1560
aaggagagag atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag atcgcgatgg	1620
gaaaaaatc ggtaagcc agggggaaaag aaaaaatata aattaaaaca tatagtatgg	1680
gcaagcagg agctagaacg attcgcagtt aatcctggcc tgttagaaac atcagaaggc	1740
tgtagacaaa tactgggaca gctacaacca tccttcaga caggatcaga agaacttaga	1800
tcattatata atacagtagc aacctctat tgtgtgcac aaaggataga gataaaagac	1860
accaaggaag ctttagacaa gatagaggaa gagcaaaaca aaagtaagac caccgcacag	1920
caagccgccg ctgacttca gacctggagg aggagatatg agggacaatt ggagaagtga	1980
attatataaa tataaagtag taaaaattga accattagga gtagcacca ccaaggcaaa	2040
gagaagagt gtgcagagag aaaaagagc agtgggaata ggagctttgt tccttgggtt	2100
cttgggagca gcaggaagca ctatgggcgc agcgtcaatg acgtgacgg tacaggccag	2160
acaattattg tctggtatg tgcagcagca gaacaatttg ctgagggcta ttgaggcgca	2220
acagcatctg ttgcaactca cagtctgggg catcaagcag ctccaggcaa gaatcctggc	2280
tgtggaaga tacctaaagg atcaacagct cctggggatt tggggttgc ctggaact	2340
catttgcacc actgctgtgc cttggaatgc tagttggagt aataaatctc tggaacagat	2400
ttggaatcac acgacctgga tggagtggga cagagaaatt aacaattaca caagctaat	2460
acactcctta attgaagaat cgcaaaacca gcaagaaaag aatgaacaag aattattgga	2520
attagataaa tgggcaagtt tgtggaattg gttaacata acaaatggc tgtggtatat	2580
aaaattattc ataatgatg taggaggctt ggtaggttta agaatagttt ttgctgtact	2640
ttctatagt aatagagtta ggcagggata ttcaccatta tcgtttcaga cccacctccc	2700
aaccccgagg ggacccgaca ggcccgaagg aatagaagaa gaaggtggag agagagacag	2760
agacagatcc attcagtag tgaacggatc tcgacgttat cggttaactt ttaaaagaaa	2820
aggggggatt ggggggtaca gtgcaggga aagaatagta gacataatg caacagacat	2880

acaaactaaa gaattacaaa aacaaattac aaaattcaaa atttatcgc gatcgcgga	2940
tgaagaccc cacctgtagg tttggcaagc tagcttaagt aacgccattt tgcaaggcat	3000
ggaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca	3060
gaatatgggc caaacaggat atctgtggta agcagttcct gcccggctc agggccaaga	3120
acagatggtc cccagatgcg gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt	3180
ccagggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgcctta tttgaactaa ccaatcagtt	3240
cgcttctcgc ttctgttcgc gcgcttctgc tccccgagct caataaaga gccacaacc	3300
cctcactcgg cgcgccagtc cttcgaagta gatctttgct gatcctacca tccactcgac	3360
acaccgcga gcggccgctg ccaagcttcc gagctctcga attaattcac ggtaccacc	3420
atggcctagg gagactagtc gaatcgatat caacctctgg attacaaaat ttgtgaaaga	3480
ttgactggta ttcttaacta tgttgctcct ttacgctat gtggatacgc tgctttaatg	3540
cttttgtatc atgctattgc ttcccgatg gctttcattt tctctcctt gtataaatcc	3600
tggttgctgt ctctttatga ggagttgtgg cccgttgtca ggcaacgtgg cgtggtgtgc	3660
actgtgtttg ctgacgcaac cccactggt tggggcattg ccaccactg tcagtcctt	3720
tccgggactt tcgctttccc cctccctatt gccacggcgg aactcatcgc cgcctgcctt	3780
gcccgtgct ggacaggggc tcggctgttg ggcaactgaca attccgtggt gttgtcgggg	3840
aagctgacgt cttttcatg gctgctcgcc tgtgttgcca cctggattct gcgcgggacg	3900
tccttctgct acgtcccttc ggccctcaat ccagcggacc ttccttccg cggcctgctg	3960
ccggtctcgc ggctcttcc gcgtcttcgc ctctgccctc agacgagtcg gatctccctt	4020
tgggcgcct cccgcctgg ttaattaaag tacctttaag accaatgact tacaaggcag	4080
ctgtagatct tagccacttt taaaagaaa aggggggact ggaagggcga attcactccc	4140
aacgaagaca agatctgctt ttgtcttgta ctgggtctct ctggttagac cagatctgag	4200
cctgggagct ctctggctaa ctagggaacc cactgcttaa gcctcaataa agcttgcctt	4260
gagtgttca agtagtgtgt gccctctgt tgtgtgactc tggtaactag agatccctca	4320
gaccctttta gtcagtgtgg aaaatctcta gcaggcatgc cagacatgat aagatacatt	4380
gatgagtttg gacaaaccac aactagaatg cagtgaataa aatgctttat ttgtgaaatt	4440
tgtgatgcta ttgctttatt tgtaaccatt ataagctgca ataaacaagt taacaacaac	4500
aattgcattc attttatgtt tcaggttcag gggaggtgt gggaggtttt ttggcgcgcc	4560
atcgtcgagg ttccctttag tgagggttaa ttgcgagctt ggcgtaatca tggatcatgc	4620
tgtttcctgt gtgaaattgt tatccgctca caattccaca caacatacga gccggaagca	4680
taaagtgtaa agcctggggt gcctaagtag tgagctaact cacattaatt gcgttgcgct	4740

cactgccccg tttccagtcg ggaaacctgt cgtgccagct gcattaatga atcggccaac	4800
gcgcggggag aggcggtttg cgtattgggc gctcttcgc ttcctcgctc actgactcgc	4860
tgcgctcggt cgttcggctg cggcgagcgg tatcagctca ctcaaaggcg gtaatacgg	4920
tatccacaga atcaggggat aacgcaggaa agaacaatgt agcaaaaggc cagcaaaagg	4980
ccaggaaccg taaaaaggcc gcgttgctgg cgtttttcca taggctccgc cccctgacg	5040
agcatcacia aaatcgacgc tcaagtcaga ggtggcgaaa cccgacagga ctataaagat	5100
accaggcgtt tccccctgga agctccctcg tgcgctctcc tgttccgacc ctgccgtta	5160
ccggatacct gtccgccttt ctcccttcgg gaagcgtggc gctttctcat agctcacgt	5220
gtaggtatct cagttcggtg taggtcgttc gctccaagct gggctgtgtg cacgaacccc	5280
ccgttcagcc cgaccgtcgc gccttatccg gtaactatcg tcttgagtcc aaccggtaa	5340
gacacgactt atcgccactg gcagcagcca ctggtaacag gattagcaga gcgaggtatg	5400
taggcggtgc tacagagttc ttgaagtggg ggcttaacta cggctacact agaagaacag	5460
tatttggtat ctgcgctctg ctgaagccag ttaccttcgg aaaaagagtt ggtagctctt	5520
gatccggcaa acaaaccacc gctggtagcg gtggtttttt tgtttgcaag cagcagatta	5580
cgcgagaaa aaaaggatct caagaagatc ctttgatctt tttacgggg tctgacgctc	5640
agtggaacga aaactcacgt taagggattt tggatcatgag attatcaaaa aggatcttca	5700
cctagatcct tttaaattaa aaatgaagtt ttaaatcaat ctaaagtata tatgagtaaa	5760
cttggtctga cagttaccaa tgcttaatca gtgaggcacc tatctcagcg atctgtctat	5820
ttcgttcac ccatgttgcc tgactccccg tcgtgtagat aactacgata cgggagggt	5880
taccatctgg cccagtgct gcaatgatac cgcgagacc acgctcacg gctccagatt	5940
tatcagcaat aaaccagcca gccgaaggg ccgagcgcag aagtggctct gcaactttat	6000
ccgctccat ccagtctatt aattgttgcc gggaagctag agtaagtagt tcgccagtta	6060
atagtttgcg caacgttggt gccattgcta caggcatcgt ggtgtcacgc tcgtcgtttg	6120
gtatggcttc attcagctcc ggttcccaac gatcaaggcg agttacatga tccccatgt	6180
tgtgcaaaaa agcggtttagc tccttcggtc ctccgatcgt tgtcagaagt aagttggccg	6240
cagtgttacc actcatggtt atggcagcac tgcataattc tcttactgtc atgccatccg	6300
taagatgctt tctgtgact ggtgagtact caaccaagtc attctgagaa tagtgtatgc	6360
ggcgaccgag ttgtctttgc ccggcgtcaa tacgggataa taccgcgcca catagcagaa	6420
ctttaaaagt gctcatcatt ggaaaacgtt ctccggggcg aaaactctca aggatcttac	6480

cgctgttgag atccagttcg atgtaaccca ctctgtgcacc caactgatct tcagcatctt 6540  
 ttactttcac cagcgtttct gggtagagcaa aaacaggaag gcaaatgcc gcaaaaagg 6600  
 gaataagggc gacacggaaa tgttgaatac tcatactctt ctttttcaa tattattgaa 6660  
 gcatttatca gggttattgt ctcatgagcg gatacatatt tgaatgtatt tagaaaaata 6720  
 aacaaatagg ggttccgcgc acatttcccc gaaaagtgcc ac 6762

<210> 96  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 96

Ile Pro Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser His Asn Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15  
 <210> 97  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 97

Asn Tyr Gly Met His

1 5  
 <210> 98  
 <211> 357  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 98

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
 tcctgcaagg ctctcgata caccttcacc ggctactata tacactgggt gcgacaggcc 120  
 cctgaacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaactat 180  
 gcacagaagt ttcagggcag ggtcacatg gccagggaca cgtccatcag cacagtttac 240

atggacctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaatcgc 300  
 ggtggtaact cggctcttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 99  
 <211> 16  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens

<400> 99

His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Thr Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser

1

5

10

15