



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

전체 청구항 수 : 총 17 항

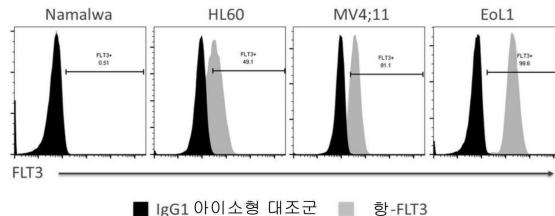
심사관 : 김종호

## (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 백터, 조성물, 및 치료 및/또는 탐지 방법에 관한 것이다.

## 대 표 도



(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

**월트지우스 제드. 제이.**

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

---

**로드리게즈 류벤 알바레즈**

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 의약의 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

소판-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+CD38- 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 머리에서 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 조기 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 FLT3를 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 제제들을 신생, 재발/불응성 또는 2차 질병을 가진 AML 환자들에서 테스트하였다. 종양 억제 유전자의 후성유전학적 침묵은 AML 질병 발병기전에 있어 중요한 역할을 하며, 아자시타딘 및 테시타빈과 같은 DNA 메틸전이효소 (DNMT) 억제제들은 어느 정도의 임상적 성공을 거두었다. 또한, 최근 AML 환자들의 서브셋에서 히스톤 변역 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 조혈 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 향상시킬도록 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 이종, 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, 입양 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 형질도입 될 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, 주조직적합 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 수퍼페밀리임. 다른 면역글로불린에서와 같이, TCR  $\alpha$ -사슬 및  $\beta$ -사슬 (또는 감마 및 델타 ( $\gamma/\delta$ ) 사슬들)의 가변 도메인들 각각은 3개의 초가변 또는 상보성 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 이종이므로, 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, 0x-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 문자, TNF 수용체 단백질, 면역글로불린 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구 활성화 분자 (SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, 툴 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, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, 또는 이의 임의의 조합의 신호전달 영역이다.
- [0026] 일부 구체예들에서, 공동자극 도메인은 4-1BB에서 유래한다. 다른 구체예들에서, 공동자극 도메인은 0x40에서 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 폴리뉴클레오티드, 그리고 이러한 폴리뉴클레오티드를 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, 종양 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 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체에 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<sub>H</sub>) 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, OX40, 4-1BB/CD137, CD2, CD3 (알파, 베타, 엘타, 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 피사 인자 수퍼페밀리 구성원 14; TNFSF14), NKG2C, Ig 알파 (CD79a), DAP-10, Fc 감마 수용체, MHC 클래스 I 분자, TNF, TNFR, 인테그린, 신호전달 림프구 활성화 분자, BTLA, 톨리간드 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<sub>L</sub>) 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

### 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, 이종 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

### 발명의 상세한 설명

- [0049] **발명의 상세한 설명**
- [0050] 키메라 항원 수용체 (CARs 또는 CAR-T) 및 T 세포 수용체 (TCRs)는 유전자 조작된 수용체들임이 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 프로그램되어, 특이적 항원에 결합될 때, 면역 세포가 특이적 항원을 보유한 세포를 공격하여 파괴하도록 활성화시킬 수 있다. 이를 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 세포외 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 특정한 이점들을 제공하는 것으로 밝혀졌다.
- [0054] 세포외 CD28T 도메인, 및 CD28 막경유 및 세포내 도메인들을 포함하는, CD28T 분자의 뉴클레오티드 서열은 서열 번호: 1에 제시된다:
- [0055] CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGCCGTACCCCTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGTGTG  
GTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTACTCTCTGCTCGTACCGTGGCTTTATAATCTCTGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGAT  
TACATGAATATGACTCCACGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTACGCACCACCTAGAGATTCGCTGCCTATCGGAGC
- [0056] 대응하는 아미노산 서열은 서열 번호: 2에 제시된다:
- [0057] LDNEKSNGTI IHVKGKHLPSPLFPGPSKFWLVVGGVLACYSLLVTVAFI IFWVRSK RSRLLHSODY NMTPRRPGPT RKHYQPYAPP RDFAAYRS
- [0058] CD28T의 세포외 부분의 뉴클레오티드 서열은 서열 번호: 3에 제시된다:
- [0059] CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGCCGTACCCCTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCA
- [0060] CD28T 세포외 도메인의 대응하는 아미노산 서열은 서열 번호: 4에 제시된다: LDNEKSNGTI IHVKGKHLCP SPLFPGPSK
- [0061] CD28 막경유 도메인의 뉴클레오티드 서열은 서열 번호: 5에 제시된다:
- [0062] TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTACTCTGCTCGTACCGTGGCTTTATAATCTCTGGT
- [0063] CD28 막경유 도메인의 아미노산 서열은 서열 번호: 6에 제시된다:

- [0064] FWVLVVVGGV LACYSLLTV AFIIFWV
- [0065] CD28 세포내 신호전달 도메인의 뉴클레오티드 서열은 서열 번호: 7에 제시된다:
- [0066] AGATCCAAAAGAACGCCCTGCTCATAGCGATTACATGAATATGACTCCAGGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGA GATTGCGCTGCCTATCGGAGC
- [0067] CD28 세포내 신호전달 도메인의 아미노산 서열은 서열 번호: 8에 제시된다:  
RSKRSRLHSDYMNMTPRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS
- [0068] 본 발명에 사용하기에 적합한 또 다른 CD28 서열들은 서열 번호: 11에 제시된 CD28 뉴클레오티드 서열을 포함한다:
- [0069] ATTGAGGTGATGTATCCACCGCCTACCTGGATAACGAAAAGAGTAACGGTACCATCATTACCGTAAAGGTAAACACCTGTGTCCCTCTCCCTCTCCCC GGGCCATCAAAGCCC
- [0070] 대응하는 아미노산 서열은 서열 번호: 12에 제시된다:
- [0071] IEVMYPPPYLDNEKSNGTI IHVKGKHLCPSPLEPGPSKP
- [0072] 다른 적합한 세포외 또는 막경유 서열들은 CD8로부터 유도될 수 있다. 적합한 CD8 세포외 및 막경유 도메인의 뉴클레오티드 서열은 서열 번호: 13에 제시된다:
- [0073] GCTGCAGCATTGAGCACTCAATAATGTATTTAGTCACTTGTACAGTGTCTGCCGGCTAACGCTACTACCACACCCGCTCCACGGCACCTACCCCA GCTCCTACCATCGCTTACAGCCTCTGTCCTCGGCCAGAGGCTTGCGACCGGCCGCAAGGGGCGCTGTTCATACCAGAGGACTGGATTTCGCCCTGCGAT ATCTATATCTGGCACCCCTGGCGAACCTGCGCGTACTCCTGCTGTCCCTGGTCATACGCTCTATTGTAATCACAGGAAC
- [0074] 대응하는 아미노산 서열은 서열 번호: 14에 제시된다:
- [0075] AAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTPAPRPPPTAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCNHRN
- [0076] 본 발명의 범위에 속하는 적합한 공동자극 도메인들은, 다른 출처들 중에서도, CD28, CD28T, 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 고사 인자 수퍼페밀리 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 (SLAM1, 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] AGGGTGAAGTTCCAGATCTGCAGATGCACAGCGTATCAGCAGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTAACCTGGACGCAGGGAAAGAGTATGACGTT TTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCT GAAGGCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGAAAAGGGCACGACGGTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGAC GCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG
- [0080] 세포내 CD3 제타의 대응 아미노산은 서열 번호: 10에 제시된다:
- [0081] RVKF SRSADAPAYQQQNQLYNELNLRREYDVLDRKRRGRDPEMGGKPR  
RKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [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]

## 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 패밀리 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, OX-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 엘타, 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, 툴 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, 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,

현지 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 이를 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, OX-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 엘타, 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, 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, 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 링키지를 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 인코드하는 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 인코드하는 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.

적합한 세포내 분자들에는 CD28, CD28T, OX-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 엘타, 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, 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, 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, 배클로바이러스 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] CTGACGCGCCCTGTAGCGCGCATTAGCGCGGGGTGTGGTGGTACGCGCAGCGTACACTGCCAGGCCCTAGGCCCGCTCTTCGCTTCTTCCCTTCTCGCCACGGTCTGGCTCAAGCTCTAAATCGGGGCTCCCTTAGGGTCCGATTAGTGTCTTACGGCACCTCGACC CCAAAAAACTTGTAGGGTGTGGTACGTTAGGGCATCGCCCTGATAGACGGTTTCGCCCTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTAATAGTGGAC TCTTGTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCATCTCGGTCTATTCTTTGATTATAAGGGATTTGCCGATTCCGCCTATTGGTAAAAATGAGCTGA TTTAACAAAATTAAACGCAATTAAACAAATTAAACGTTACAATTGCCATTCCGCATTAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGTGCAGG CCTCTCGTATTACGCCAGCTGGCAAGGGGATGTGCTGAAGGCAAGGGTTCCAGTCACGACGTTGTAACACGG CCAAGTGAATTGTAATACGACTCACTATAGGGGACCCGGGATGGCGCGCCAGTAATCAATTACGGGTCATTAGTCATAGCCCATATATGGAGTCCCGCG TTACATAACTTACGGTAAATGGCCGCCTGGTACCGCCAAACGACCCCCGCCATTGACGTCATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGA CTTTCCATTGACGTCATGGGTGGAGTATTACGGTAAACTGCCCACTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCTATTGACGTCATG ACGGTAAATGGCCCGCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGGACTTCCACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGCTGA TGCGGTTTGGCAGTACATCAATGGCGTGGATAGCGGTTGACTCACGGGATTCCAGTCTCCACCCATTGACGTCATGGAGTTGGCACC AAAATCAACGGGACTTCCAAAATGCGTAACAACCTCGCCCCATTGACGCAAATGGCGGTAGCGTGTACGGTGGAGGTCTATAAGCAGAGCTGGTT TAGTGAACCGGGGCTCTGGTTAGACAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTGGCTAACTAGGGAAACCACTGCTTAAGCCTCAATAAGCTGCTTGAGT GCTTCAGTAGTGTGTGCCGTGTTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTGGCGCCGAAC AGGGACTTGAAAGCGAAAGGGAAACAGAGGAGCTCTCGACGCAAGGACTCGGCTGCTGAAGCGCAGCGCAAGAGCGAGGGCGGCGACTGGTGAAGT ACGCCAAAATTGACTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAGTATTAGCAGGGGAGAATTAGATCGCGATGGAAAAATTCCG TTAAGGGCAGGGGAAAGAAAAATATAAATAAAACATATAGTATGGCAAGCAGGGAGCTAGAACGATTGCAAGTAACTCCTGGCTTGTAGAAACATCA GAAGGCTGTAGACAAACTGGACAGCTACAACCATCCCTCAGACAGGATCAGAAGAACTTAGATCATTATATAACAGTAGCAACCCCTATTGTGTG CATCAAAGGATAGAGATAAAAGACCCAAGGAAGCTTAGACAAGATAGAGGAAGAGCAAAAGTAAGACCACCGCACAGCAAGCCGCGTGTATCTT CAGACCTGGAGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAATTATAAATAAAGTAGTAAAAATTGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCAAAG GAGAAGAGTGGTCAAGAGAGAAAAAGAGCAGTGGGAATAGGAGCTTGTCTGGTTCTGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGCGCAGCGTCAATGAC GCTGACGGTACAGGCCAGACAATTATTGCTGGTATAGTCAGCAGCAGAACAATTGCTGAGGGCTATTGAGGCGAACAGCATCTGTCAGTCACTCAGT CTGGGGCATCAAGCAGCTCCAGCAAGAATCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGATCAACAGCTCCTGGGATTTGGGTTGCTCTGGAAAACCTCATTTG CACCACTGCTGTGCCCTTGAATGCTAGTTGGAGTAATAATCTGGAACAGATTGGAATCACAGCACCTGGATGGAGTGGACAGAGAAATTACAATT

CACAAGCTTAATACACTCCTAATTGAAGAATCGCAAAACCAGCAAGAAAAGAATGAACAAGAATTATTGAAATTAGATAAATGGCAAGTTGTGGAATTG  
 GTTTAACATAACAAATTGGCTGTTGATATAAAATTATCATAATGATAGTAGGAGGCTGGTAGGTTAAGAATAGTTTGTACTTTCTATAGTGAA  
 TAGAGTTAGGCAGGGATATTACCAATTATCGTTACGACCCACCTCCAAACCCCGAGGGGACCCGACAGGCCGAAGGAATAGAAGAAGGTGGAGAGAG  
 AGACAGAGACAGATCCATTGATTAGTGAACGGATCTGACGGTATCGGTAACTTTAAAAGAAAAGGGGGATTGGGGGTACGTGCAGGGAAAGAAT  
 AGTAGACATAATAGCAACAGACATACAAACTAAAGAATTACAAAACAATTACAAAATTCAAAATTATCGCGATCGGAAATGAAAGACCCACCTGTA  
 GGTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTGCAAGGCATGGAAAATACATAACTGAGAATAGAGAAGTTAGCAGATAAGGTTAGAACAGAGACAGCA  
 GAATATGGCCAACAGGATATCTGTTAAGCAGTCCCTGCCCGCTCAGGGCAAGAACAGATGGTCCCAGATCGGTCCGCCCTCAGCAGTTCTA  
 GAGAACCATCAGATGTTCCAGGGTCCCCAAGGACCTGAAAATGACCTGTGCTTATTGAACTAACCAATCAGTCGTTCTCGCTCTGTCGCGC  
 TTCTGCTCCCCGAGCTAATAAAAGAGCCCACAACCCCTCACTCGCGGCCAGTCCTCGAAGTAGATCTTGTGATCCTACCATCCACTGACACACCC  
 GCCAGCGCCGCTGCAAGCTCCGAGCTCGAATTAACTACGGTACCCACCATGGCTAGGGAGACTAGTCGAATCGATATCACCTCTGGATTACAAA  
 ATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACATATGTTGCTCTTTACGCTATGTTGATACGCTGTTAATGCTTGTATCATGCTATTGCTTCCGTATG  
 GCTTCATTTCTCCTCTGTATAAATCTGGTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTCAGGCAACGTGGGTGGTGCAGTGTGTTGCT  
 GACGCAACCCCCACTGGTGGGATTGCCACACCTGTCAGCCTCTCGGGACTTCGCTTCCCGCTATTGCCACGGCGAACACTATGCCGCT  
 TGCCCTGCCCCGCTGCTGGACAGGGGCTGGCTTGGGACTGACAATTCCGTGGTGTGCGGGAAAGCTGACGTCCCTTATGGCTGCTCGCCGTGTT  
 GCCACCTGGATTCTGCGGGACGTCCCTGCTACGTCCTCCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTCCCTCCCGCCGCTGCGGCTCTGCCCTCT  
 CCGCGTCTGCCCTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTGGGCCCTCCCGCTGGTAATTAAAGTACCTTAAGACCAATGACTAACAGGCG  
 CTGTAGATCTTACGACCTTTAAAAGAAAAGGGGGACTGGAAGGGGAATTCACTCCCAACGAAAGACAGATCTGCTTGTACTGGTCTCT  
 GGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGAGCTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCTTTAGTCAGTGTGAAAATCTAGCAGGATGCCAGACATGATAAGATACATTGATGAG  
 TTTGGACAAACCAACTAGAATGAGTGAACAAAGGTTATTGTAACCTTAAAGCTGCTTATTGATGTTATTGCTTATTGTAACCAATTAAAGCTGCAATAAACAA  
 GTTAACAACAATTGCAATTTCAGGTTCAAGGGGAGGTGTGGAGGTTTTGGCGCCATCGTCAGGTTCCCTTAGTGTGAGGTTCCCTTACTGAGGGTTAA  
 TTGCGAGCTGGCTAATCATGGTCAAGCTGTTCCCTGTGAAATTGTTATCCGCTACAATTCCACACAATCAGGCGGAAGCATAAGTGTAAAG  
 CCTGGGGTGCCTAATGAGTGAAGCTAACATCACATTAACTGCGTGCCTACTGCCGCTTCCAGTCGGGAAACCTGCGTGCAGCTGCAATTGAATCG  
 GCCAACGCGGGGAGAGCGGTTGCGTATTGGCGCTCTCCGCTCGCTACTGACTCGCTCGCTCGGCTGCGTGCAGCGGTATCAG  
 CTCACTCAAAGCGGTAATACGTTATCCACAGAATCAGGGATAACGCGAGGAAACATGTGAGCAAAGGCCAGCAAAGGCCAGGAACCGTAAAAGG  
 CCGCGTGTGGCTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAATCGACGCTAACGTCAGAGTGGGAAACCCGACAGGACTATAAGGAT  
 ACCAGGCCTTCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCCTCCTGTTCCGACCCCTGCCCTTACCGGATACCTGTCCGCTTCTCCCTCGGGAAAGCGTGGCG  
 TTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTTACTCGAGCTCGGTAGGTCGCTCCAGCTGGGTGTGTCACGAACCCCCGTTCAAGCCGACTGCGCCT  
 TATCCGTAACTATCGCTTGAAGCAGACTATGCCACTGGCAGCAGCCACTGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGAGGCG  
 GTGCTACAGAGTTCTGAAGTGGCTAACTACGGTACACTAGAAGAACAGTATTGGTATCTGCGCTGCTGAAGCCAGTTACCTCGGAAAAGAG  
 TTGGTAGCTCTGATCCGGCAACAAACCCACCGCTGGTAGGGTTTTGTCAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATC  
 CTTTGATCTTCTACGGGCTGACGCTAGGAACGAAAACCTACGTTAAGGGATTGGTATGAGATTATCAAAGGATCTCACCTAGACCTT  
 TAAATTAAAATGAAGTTAAATCAATCTAAAGTATATGAGTAAACTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGGGACCTATCTCAGCGATC  
 GTCTATTGCTTCATCCAGTTGCTGACTCCCCGCTGTAGATAACTACGATAACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGTGCAATGATACCGCG  
 ACCCACGCTACCCGGCTCAGATTACGAAATAACCCAGCCAGCCGAAGGGCGAGCGAGAAGTGGCTCTGCAACTTATCCGCTCCATCCAGTCTA  
 TTAATTGTTGCCGGAGCTAGAGTAAGTAGTCAGGCTGCAAGTGTGTTGCCATTGCTACAGGATCGTGTGCAAGGTTAGCTCCCTCGGTCCGATCGTTG  
 GTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTCCCAACGATCAAGGCAGGTTACATGATCCCCATGTTGTCAGGGTTAGCTCCCTCGGTCCGATCGTTG  
 TCAGAAGTAAGTGGCCGAGTGTATCACTCATGGTATGGCAGCACTGCTACGATAATTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTCTGACTGGTG  
 AGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGAGCGAGTTGCTCTGCCCGCGTCATAACGGGATAACCGCGCCACATAGCAGAACCTTAA  
 AAGTGTCTCATGGAAAACGTTCTGGGGCGAAAACCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTCGATGTAACCCACTCGCAGCCAACTGAT  
 CTTCAGCATCTTACTTCACCGCTTCTGGTGAGCAAAACAGGAAGGCAAATGCCGAAAAAGGGATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATAC  
 TCATACTCTCCTTTCAATATTATTGAAGCATTATCAGGGTTATTGCTCATGAGCGGATACATATTGAATGTATTGAAATAACAAATAGGGG  
 TCCCGCGCACATTCCCCGAAAAGTGCCAC (서열 번호: 95)

[0105] 적합한 또 다른 예시적 벡터에는, 예컨대, pBABE-puro, pBABE-neo 1argeTcDNA, pBABE-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, 수지상 세포, 또는 NK-T 세포이다. 일부 구체예들에서, 상기 세포는 말초 혈액에서 얻거나 준비된다. 일부 구체예들에서, 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.

#### 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. 웨티바디 (즉, 웨티드 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 수득되는지 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 ( $Fab'$ ,  $F(ab')_2$ , 등), 하나 이상의 CDR, 디아바디 (경쇄 가변 도메인과 동일한 폴리웨티드 상의 중쇄 가변 도메인, 너무 짧아서 동일한 사슬 상의 2개 도메인들 사이를 페어링할 수 없는 짧은 웨티드 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 폴리웨티드 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 제제화된다. 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 리포좀과 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  $F(ab')_2$  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  $F(ab')_2$  단편은 두 개의 중쇄 간에 이황화 결합에 의해 함께 지지되는 두 개의 Fab' 단편으로 구성된다.

[0123] "Fv 영역"은 중쇄 및 경쇄 모두로 부터의 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 표적을 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 무순상 항체와 경쟁할 수 있는 임의의 아이소형의 무순상 면역글로불린, 또는 이의 단편을 지칭하며, 예를 들어, 키메라, 인간화, 완전 인간, 및 이중특이적 항체를 포함한다. "항체"는 본 출원에 정의된 항원 결합 분자 종들이다. 무순상 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 무순상 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 뮤테인을 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 애피토프에 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 CDR3로 지칭된다. 각 도메인에 대한 아미노산들의 할당은 통상적으로 카밧 (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, 카밧 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 카르복시-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 각각네 개의 FRM 영역들 (FR1, FR2, FR3, 및d FR4)을 포함하는데, 이들은 대부분  $\beta$ -쉬

트 입체구조를 채택하고, 세 개의 초가변 영역들에 의해 연결되어 있으며,  $\beta$ -쉬트 구조를 연결하는, 그리고 일부 경우  $\beta$ -쉬트 구조의 일부를 형성하는 루프를 형성한다. 각 사슬의 초가변 영역들은 FRM에 의해 다른 사슬의 초가변 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 활성에 기여하며: 항원 특이성의 주요 결정인자이다.

[0135] 정확한 정의상의 CDR 경계 및 길이는 상이한 분류 및 넘버링 체계에 따라 달라질 수 있다. 그러므로 CDRs은 카밧, 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 "초가변 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 카밧 (중간 서열 변이성에 근거한 접근 방법), 코티아 (항원-항체 복합체의 결정학 연구에 근거한 접근 방법), 및/또는 맥컬럼 (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 카밧 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, 카밧이 목록으로 작성한 (Kabat et al., loc. cit.) 항체의 선형 서열에 관한 고려사항을 포함할 수 있다. 카밧 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, 카밧 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, 라이브러리에 다양한 정준 구조들을 포함시키고자 하는 필요성에 근거하여) 적절한 세시(chassis) 서열들을 식별할 수 있게 한다. 항체 구조의 정준 양상들을 해석하기 위한 항체 아미노산 서열의 카밧 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 문자 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 도메인들 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, 에스트로겐/에스트로겐 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<sup>+</sup> / CAR-T<sup>+</sup> / TCR<sup>+</sup> 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 (전처치) 화학치료제이다. 유의한 관련 생물마커와 함께 유의한 전처치 치료 요법은 미국 가특허 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 예들에는, 알킬화제, 가령, 티오텐파 및 사이클로포스파미드 (CYTOXAN<sup>TM</sup>); 알킬 설포네이트, 가령, 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 가령, 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포라미드, 트라이에틸렌티오포스파오라미드 및 트라이메틸올로멜라민 리委屈을 비롯한 에틸렌이민 및 메틸라멜라민; 질소 머스터드, 가령, 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스터드; 니트로소우레아, 가령, 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 향바이오틱스, 가령, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우쓰라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 각티노마이신, 칼리케아미신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니맥스, 지노스타틴, 조루비신; 향-대사제, 가령, 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체, 가령, 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트라이메트렉세이트; 퓨린 유사체, 가령, 플루다라빈, 6-메르캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 가령, 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 이타라빈, 다이데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘, 5-FU; 안드로겐, 가령, 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피토스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 향-향-아드레날제, 가령, 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충제, 가령, 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글라이코사이드; 아미노레볼린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 다이아지쿠온; 엘포르미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 웬티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 웬토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; PSK<sup>®</sup>; 라족산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트라이아지쿠온; 2, 2', 2''-트라이클로로트라이에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노사이드 ("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오텐파; 탁소이드, 예컨대, 파클리탁셀 (TAXOL<sup>TM</sup>, Bristol-Myers Squibb) 및 독세탁셀 (TAXOTERE<sup>®</sup>, Rhone-Poulenc Rorer); 클로람부실; 쟈시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토퓨린; 메토트렉세이트; 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> (벡사로텐), 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 향-호르몬 제제, 가령, 예를 들면 타목시펜, 랄록시펜, 아로마타제 억제 4(5)-이미다졸, 4-하이드록시타목시펜, 트라이옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 토레미펜 (Fareston)을 비롯한 향-에스트로겐제; 및 향-안드로겐제, 가령, 플루타미드, 닐루타미드, 바이칼루타미드, 류프롤라이드, 및 고세렐린; 및 상기 임의의 제약학적으로 허용가능한 염, 산, 또는 유도체가 포함된다. 적절한 경우 화학치료들의 조합 또한 투여되며, CHOP, 즉, 사이클로포스파미드 (Cytoxan<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, 니볼루맙 (Opdivo<sup>®</sup>), 펜브롤리주맙 (Keytruda<sup>®</sup>), 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, 및 아테졸리주맙이 포함된다.

[0158]

본 발명과 조합하여 사용하기에 적합한 추가 치료제들에는, 이브루티닙 (Imbruvica<sup>®</sup>), 오파투무맙 (Arzerra<sup>®</sup>),

리툭시맙 (Rituxan<sup>®</sup>), 베바시주맙 (Avastin<sup>®</sup>), 트라스투주맙 (Herceptin<sup>®</sup>), 트라스투주맙 엠탄신 (KADYLA<sup>®</sup>), 이마티닙 (Gleevec<sup>®</sup>), 세툭시맙 (Erbxitux<sup>®</sup>), 파니투무맙 (Vectibix<sup>®</sup>), 카투막소맙, 이브리투모맙, 오파투무맙, 토시투모맙, 브렌툭시맙, 알렘투주맙, 켐투주맙, 에를로티닙, 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, 데니류킨 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, 부데소니드, 텍사메타손, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손, 트라이암시놀론 포함), 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 메토트렉세이트, 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 아세타미노펜, 옥시코돈, 트라마돌 또는 프로폭시펜 하이드로클로로아이드가 포함된다. 예시적인 글루코코르티코이드에는 코르티손, 텍사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 또는 프레드니손이 포함된다. 예시적인 생물학적 반응 변형제들에는 세포 표면 마커에 대하여 지시되는 분자들 (예컨대, CD4, CD5, 등), 사이토카인 억제제, 가령, TNF 길항제 (예컨대, 에타네르셉트 (ENBREL<sup>®</sup>), 아달리무맙 (HUMIRA<sup>®</sup>) 및 인플릭시맙 (REMICADE<sup>®</sup>), 케모카인 억제제 및 부착 분자 억제제가 포함된다. 생물학적 반응 변형제들에는 단클론 항체들, 뿐만 아니라 분자의 재조합 형태들이 포함된다. 예시적인 DMARD에는 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 메토트렉세이트, 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; 릴락신; 프로릴락신; 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 젖샘자극호르몬; 물리관-억제 물질; 마우스 생식샘자극호르몬-연관 웨티드; 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<sub>d</sub>로 FLT3에 결합하는 항원 결합 분자를 포함한다. 일부 구체예들에서, 항원 결합 분자는 10 pM 보다 작은 K<sub>d</sub>로 FLT3에 결합한다. 다른 구체예들에서, 항원 결합 분자는 5 pM 미만의 K<sub>d</sub>로 결합한다.

[0162]

### 제조 방법

[0163]

공지된 다양한 기술들이 본 발명에 따른 폴리뉴클레오티드, 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, 림프 절 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 단리된다. T 세포들의 특정 하위모집단, 가령, CD28<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD45RA<sup>+</sup>, 및 CD45RO<sup>+</sup> T 세포들은 해당 분야에 공지된 양성 또는 음성 선택 기술들에 의해 추가로 단리될 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 자성 면역흡착 또는 유세포 분석을 통한 세포 분류 및/또는 선택이다. 예를 들면, 음성 선택에 의해 CD4<sup>+</sup> 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 단리하기 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 단리한 후, T 림프구를 추가로 단리할 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<sup>+</sup> 세포들은 이러한 유형들의 CD8<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>, CD62L<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> T 세포들이다. 일부 구체예들에서, 작용체 T 세포들은 CD62L, CCR7, CD28, 및 CD127에 대해 음성이고, 그랜자임 B 및 퍼포린에 대해 양성이다. 특정 구체예들에서, CD4<sup>+</sup> T 세포들은 하위모집단들로 추가로 분류된다. 예를 들면, CD4<sup>+</sup> 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 단리한 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 뉴클레오티드 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 WO2012/079000에 기재되어 있고, 이들 내용 전문은 본 출원에 참고문헌으로 포함된다. 일반적으로, 이러한 방법들은 적절한 사이토카인, 가령, IL-2를 보유한 배양 배지에서 PBMC 또는 단리된 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 WO2012129514에 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 단리하기 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 티피뮤리움 (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 있으으며, 이러한 방법에는, 제한 없이, DEAE-덱스트란 매개 전달, 칼슘 포스페이트 침전법, 양이온성 지질 매개 전달, 리포좀 매개 형질감염, 전기천공, 미세발사체 충돌법, 수용체-매개 유전자 전달, 폴리리신, 히스톤, 키토산, 및 웨티드에 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 인코드한다. 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°C (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 셀록사이드 (DMSO) (Lovelock & Bishop, *Nature* (1959); 183: 1394-1395; Ashwood-Smith, *Nature* (1961); 190: 1204-1205), 글리세롤, 폴리비닐파리딘 (Rinfret, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (1960); 85: 576), 및 폴리에틸렌 글리콜 (Sloviter & Ravdin, *Nature* (1962); 196: 48). 바람직한 냉각 속도는 1° - 3°C/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% 초과의 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, 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% 텍스트로스 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 초과의 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 초과의 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 나뉠 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 이를 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 희석제 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, 희석제 또는 부형제와 조합하여 포함할 수 있다. 이러한 조성물들은 완충액, 가령, 중성 완충 식염수, 인산염 완충 식염수 등; 탄수화물, 가령, 글루코오스, 만노오스, 수크로오스 또는 텍스트란, 만니톨; 단백질들; 폴리펩티드 또는 아미노산, 가령, 글리신; 항산화제; 퀼레이트제, 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, 혼탁액 등)은, 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 무균 희석제, 가령, 주사용수, 식염 용액, 바람직하게는 생리학적 식염수, 링거 용액, 등장성 염화 나트륨, 고정유, 가령, 용매 또는 혼탁 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 바이설파이트; 퀼레이트제, 가령, 에틸렌다이아민테트라아세트산; 완충액, 가령, 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 긴장성 조절을 위한 제제, 가령, 염화 나트륨 또는 텍스트로스. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 일회용 실린지 또는 다중 투여용 바이알에 봉입될 수 있다. 주사가능한 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 펩타이드, 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 아님을 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, 특히 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 활성"은 FLT3의 임의의 생물학적 효과를 포함한다. 특정 구체예들에서, FLT3 활성은 물질 또는 수용체와 상호작용하거나 이에 결합하는 FLT3의 능력을 포함한다.
- [0187] 용어 "폴리뉴클레오티드", "뉴클레오티드", 또는 "핵산"은 단일-가닥 및 이중-가닥 뉴클레오티드 폴리며 모두를 포함한다. 폴리뉴클레오티드를 포함하는 뉴클레오티드는 리보뉴클레오티드 또는 테옥시리보뉴클레오티드 또는 이들 중 하나의 유형의 뉴클레오티드 변형 형태가 될 수 있다. 상기 변형들에는, 염기 변형, 가령, 브로모우리딘 및 이노신 유도체, 리보오스 변형, 가령, 2',3'-다이데옥시리보오스, 및 뉴클레오티드간 링키지 변형, 가령, 포스포로티오에이트, 포스포로다이티오에이트, 포스포로셀레노에이트, 포스포로-다이셀레노에이트, 포스포로-아닐로티오에이트, 포스포라닐라데이트 및 포스포로아미데이트가 포함된다.
- [0188] 용어 "올리고뉴클레오티드"는 200개 또는 그 보다 적은 뉴클레오티드를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 지칭한다. 올리고뉴클레오티드는, 예컨대, 돌연변이체 유전자의 작제에 사용하기 위하여 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 센스 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드일 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 탐지 분석을 위하여 병사능표지, 형광 표지, 핫텐 또는 항원성 표지를 비롯한 표지를 포함할 수 있다. 올리고뉴클레오티드는, 예를 들면, PCR 프라이머, 클로닝 프라이머 또는 혼성화 프로브로서 사용될 수 있다.
- [0189] 용어 "조절 서열"은 이것이 결찰되는 코딩 서열들의 발현 및 가공에 영향을 줄 수 있는 폴리뉴클레오티드 서열을 지칭한다. 이러한 조절 서열들의 성질은 숙주 유기체에 따라 달라질 수 있다. 특정 구체예들에서, 원핵 생물에 대한 조절 서열들은 프로모터, 리보좀 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 웨პ티드) 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 "벡터"는 단백질 코딩 정보를 숙주 세포로 전달하기 위해 사용되는 임의의 분자 또는 부분 (예컨대, 핵산, 플라스미드, 박테리오파지 또는 바이러스)을 의미한다. 용어 "발현 벡터" 또는 "발현 구조체"는 숙주 세포의 형질전환에 적합한 벡터를 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 동일한지 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 에피좀 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 폴리펩티드 와 (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 스펜 (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,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 웨티드 합성에 의해 포함된다. 이들은 웨티도모방체 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 웨티드를 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 Acid, Gln, Asn	Arg
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] 재조합 DNA, 올리고뉴클레오티드 합성, 및 조작 배양 및 형질전환 (예컨대, 전기천공, 리포렉션)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

AAACGGAACAATCATTCACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTACCCCTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCATTCTGGGTGTTGGTGTAGTGGGTGGAGT CCTCGCTTGTACTCTCTGCTCGTACCGTGGCTTTATAATCTCTGGTTAGATCCAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCC ACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTACGCACCACCTAGAGATTCGCTGCCTATCGGAGC (서열 번호: 1)

[0221] CD28T 세포외, 막경유, 세포내 AA:

[0222] LDNEKSNGTI IHVKGKHLCP SPLFPGPSKP FWVLVVVGGV LACYSLLTV AFIIFWVRSK RSRLLHSDYM NMTPRRPGPT RKHYQPYAPP RDFAAYRS (서열 번호: 2)

[0223] CD28T DNA - 세포외

[0224] CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTCACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTACCCCTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCA (서열 번호: 3)

[0225] CD28T AA - 세포외

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

[0227] CD28 DNA 막경유 도메인

[0228] TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGTGGAGTCCTCGTTACTCTGCTCGTACCGTGGCTTTATAATCTCTGGTT (서열 번호: 5)

[0229] CD28 AA 막경유 도메인:

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

[0231] CD28 DNA 세포내 도메인:

[0232] AGATCCAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTACGCACCACCTAGA GATTTCGCTGCCTATCGGAGC (서열 번호: 7)

[0233] CD28 AA 세포내 도메인

[0234] RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAYRS (서열 번호: 8)

[0235] CD3 제타 DNA

[0236] AGGGTGAAGTTCCAGATCTGCAGATGCACCGCGTATCAGCAGGGCAGAACCAACTGTATAACGAGCTAACCTGGACGCAGGGAAAGAGTATGACGTT TTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCCTGAGATGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCCAGGAGGGCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCT GAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAGGGCACGACGGTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGAC GCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (서열 번호: 9)

[0237] CD3 제타 AA

[0238] RVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLRREYDVLDRKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR (서열 번호: 10)

[0239] CD28 DNA

- [0240] ATTGAGGTGATGTATCCACCGCCTACCTGGATAACGAAAAGAGTAACGGTACCATCATTACGTGAAAGGTAACACCTGTGTCCTCTCCCCTTCCCC  
GGGCCATCAAAGCCC (서열 번호: 11)
- [0241] CD28 AA
- [0242] IEVMYPPPYL DNEKSNGTII HVKGKHLCPs PLFPGPSKP (서열 번호: 12)
- [0244] CD8 DNA 세포외 & 막경유 도메인
- [0245] GCTGCAGCATTGAGCAACTCAATAATGTATTTAGTCACTTGTACAGTGTCTGCCGGCTAACGCTACTACCACACCCGCTCCACGGCACCTACCCCA  
GCTCCTACCACATCGCTTCACAGCCTCTGTCCTGCCAGAGGCTTGCGACCGGCCGAGGGGCGCTGTTACACAGAGGACTGGATTTCGCAT  
ATCTATATCTGGCACCCCTGGCCGAACCTGCGCGTACTCCTGCTGTCCCTGGTCATACGCTCTATTGTAATCACAGGAAC (서열 번호: 13)
- [0246] CD8 AA 세포외 & 막경유 도메인
- [0247] AAALNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTPAPRPPPTAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITYCNHRN (서열 번호: 14)
- [0248] 클론 10E3 HC DNA
- [0249] caggtcaccttgaaggagtctggtcctgtgtggtaaaaccacagagaccctacgctgacgtcaccgtctctgggttctcactcatcaatgctagaatg  
ggtgtgagctggatccgtcagcccccagggaaaggccctggagtggcttgcacattttcaatgggtttttcaatggggccatcgtacaggacatctctgaagagcagg  
ctcaccatctccaaggacacccctccaaagccagggtggcttaccatgaccaatggaccctgtggacacagccacatattactgtgcacggataccaggc  
tacggtgtaacgggactaccactactacggatggacgtctggggccaaggggaccacggaccgttaccgtctctca (서열 번호: 15)
- [0250] 클론 10E3 HC AA - CDRs 밑줄
- [0251] QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLINARMGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSNAEKSYRTSLKSRLTISKDTSKSQVLTMTNMDPVDTATYYCARIPY  
YGGNGDYHYYGMDVWQGQTTVTVSS (서열 번호: 16)
- [0252] 클론 10E3 HC AA CDR1: NARMGVs (서열 번호: 17)
- [0253] 클론 10E3 HC AA CDR2: HIFSNAEKSYRTSLKS (서열 번호: 18)
- [0254] 클론 10E3 HC AA CDR3: IPGYGGNGDYHYYGMDV (서열 번호: 19)
- [0255] 클론 10E3 LC DNA
- [0256] gacatccagatgaccagtctccatccctccctgtctgcatcttaggagacagagtaccatcacttgcggggcaagttagggcattagaaatgatttaggc  
tggatcagcagaaaccaggaaaggccctaaagcgcctgatctatgttccatccacttgcataagggtgggtcccatcaaggttcagcggcagtgatctggg  
acagagttacttcacaatcagcgcctgcagcctgaagattttgcacattactgttacagcataataattccctggacgttgggtcagggaaacg  
aagggtggaaatcaaacga (서열 번호: 20)
- [0257] 클론 10E3 LC AA (CDRs 밑줄)
- [0258] DIQMTQSPSSLASLGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYASSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSSLQPEDFATYYCLQHNNFPWTFGQGT  
KVEIKR (서열 번호: 21)
- [0259] 클론 10E3 LC CDR1 AA: RASQGIRNDLG (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] caggtcaccttgaaggagtctggtcctgtgtggtaaaaccacagagaccctacgctgacgtcaccgtctctgggttctcactcaggaatgctagaatg  
ggtgtaagctggatccgtcagcctccggaaaggccctggagtggcttgcacattttcaatggggccatcgtacggacatctctgaagagcagg  
ctcaccatctccaggacacccctccaaagggccagggtggcttaccatgaccaatggaccctgtggacacagccacatattactgtgcacggataccgg  
tatggatcggggagtcatactacggatggacgtctggggccaaggggaccacggaccgttaccgtctctca (서열 번호: 25)
- [0264] 클론 2E7 HC AA (CDRs 밑줄)
- [0265] QVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLNARMGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSDEKTYSTSLKSRLTISRDTSKQVLTMTKMDPVDTATYYCARIPY

YGSGSHNYGMDVWGQGTTVTVSS (서열 번호: 26)

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

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

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

[0269] 클론 2E7 LC DNA

[0270] gacatccatgaccagtctccatccctgtctgcattgtaggagacagagtccccatcacttgccggcaagt caggacattagaaatgatccggcttgtatcaacagaaaccaggaaagccctcagcgcctgtctatgcattccacttgcataaggtgggtcccatcaaggtcagcgcagtggatctgggacagaattcacttcacaatcagcgcctgcagcctgaagatttcaacttattactgtctacagtataacttaccctggacgttcggtcagggaaacaaagggtggaaatcaaacga (서열 번호: 28)

[0271] 클론 2E7 LC AA (CDRs 밑줄)

[0273] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDFG**WYQQKPGKAPQRLLYAASTLQSGVPSRFSGSGTEFTLTISSSLQPEDFATYYC**LQYNTYPWTFGQGT  
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] cagatacaactggtgagactggggaggcgtggccagcctggagactccctgtgtacgcgttgattcacattcaagaactatggcatgcactgggtccgcaggctccaggcaagggctggagtgggtggcattttgtatgatgaaactatggagacccgtgaaggccgattaccatccagagacaactccaagaacatgttgcattctgcaatgaacagcctgagagccgtacacggctgttattactgtgcgaggtcggaatagcagtggctggcccttgcactactggggccaggaaacctggtcacccgtctccca (서열 번호: 33)

[0279] 클론 8B5 HC AA (CDRs 밑줄)

[0280] QIQLVESGGVVQPGRLRLSCVASGFTFK**NYGMH**WVRQAPGKGLEWVAVI**WYDGSNEYGD**PKGRFTISRDNSKNMLY**LQMN**SLRADDTAVYYCARSGIA  
VAGAFDYWGQGTLVTVSS (서열 번호: 34)

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

[0282] 클론 8B5 HC AA CDR2: VIWYDGSNEYGD**PKV**KG (서열 번호: 35)

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

[0284] 클론 8B5 LC DNA

[0285] gaaattgtgttgacgcagttccagacaccctgtttgtccagggaaaaagccacccttcctgcagggcagt cagagtgttagcagcagttttgccttgcgttaccaggcagaacctggacaggctccaggcttcctcatctatgttgcattccagaagggccgtggcatccctgcacagggttcagtggcagtgggttggacagacttacttcaccatcagcagactggccctgaagattttgaatgtttactgtcaacactatggtaggacaccattcacttcggccctggacccaaagtggatcaaacga (서열 번호: 37)

[0286] 클론 8B5 LC AA (CDRs 밑줄)

[0287] EIVLTQSPDTLSLSPGEKATLSCRASQSVSSFL**WYQQKPGQAPSLLIYV**ASRRAAGIPDRFSGSGTDFLTISRLEPEDFGMFYC**QHY**GRTPFTFGPG  
TKVDIKR (서열 번호:41)

[0288] 클론 8B5 LC AA CDR1: RASQSVSSFLA (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] caggtgcagctggtgcaagtggggctgaggtgaagaaggctggggctcagtgaaggcttcctgcagggcttcggatcacccattaccggctactatata  
cactgggtgcacaggccctgaacaaggcttgcgtggatggatggatcaaccctaacagtggcggcacaactatgcacagaagtttcaggccagggtc

accatggcaggacacgtccatcagcacagttaacatggacctgagcaggctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagaatacgcgggtggtaactcggttttgcactggggccaggaaacctggtaccgtctctca (서열 번호: 98)

[0293] 클론 4E9 HC AA (CDRs 밑줄)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFTGYYIHWVRQAPEQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMARDTSISTVYMDLSRLRSDDTAVYYCARIRGGNSVFDYWGQGTLTVSS (서열 번호: 42)

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

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

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

[0298] 클론 4E9 LC DNA

gacatcgtgatgacccagtccagactccctggctgtgtctggcgagagggccaccatcaactgcaagtccaccagagtatttatacacccccaacaaataagaacttcttagttgttaccagcagaaaccaggccgcgcctctaaactgtcatttcttggcatctatccggaaatccgggtccctgaccgattcagtggcagcgggtctggacagatttcgtctaccatcagcagcgcgtcaggctgaagatgtggcagttaattactgtcaacaatatttagtactatgtcagtttggccagggcagcaagctggagatcaaacga (서열 번호: 46)

[0300] 클론 4E9 LC AA (CDRs 밑줄)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCSTQSILYTSNNKNFLAWYQQKPGQPPKLLISWASIRESGVPDRFSGSGTDFALTISSSLQAEDVAVYYCQYFSTMFSFGQQGKLEIKR (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: QQYFSTMFS (서열 번호: 50)

[0305] 클론 11F11 HC DNA

caggtgcagctgcaggagtgggcccaggactggtaagcctcacagaccctgtccctcacgcactgtcttggctccatcagtagtggcataacttggacttggatccgcagcacccaggaaaggccctggagtggatggatcatccattacagtggagcacctactccaaaccgtccctcaagagtcaattaccatatcgtagacacgtctaagaaccagtccctgaagctgaactctgtgactgccggacacggccgttattactgtgcgagacaagaggactacggtggtttgactactggggccaggaaacctggtaccgttccctca (서열 번호: 51)

[0307] 클론 11F11 HC AA (CDRs 밑줄)

QVQLQESGPLVKPSQLSLTCTVSGGSISSGAYWTWIRQHPGKLEWIHYSGSTYSNPSLKSRITISLDTSKNQFSLKLNSVTAADTAVYYCARQEDYGGLFDYWGQGTLTVSS (서열 번호: 52)

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

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

[0311] 클론 11F1 HC AA CDR3: QEDYGGLFDY (서열 번호: 55)

[0312] 클론 11F11 LC DNA

gaaatagtgtacgcacgtccagccaccctgtctgtctccaggaaagaatcacccctccgcaggccactcagacttaccaccgacttagecttggatccaggcgcgtggacaggctcccccgcctccatctatgtatgtctccaccaggccactgggtttcccaggccatctcagttggcacttgggacacgacttacgcacccatcagcgcgtcaggctgaagattttcgttattactgtcaacattaaaacctggccttcacttccggcggaggactaagggtggagatcaaacga (서열 번호: 56)

[0314] 클론 11F11 LC AA (CDRs 밑줄)

EIVMTQSPATLSVSPGERITLSCRASQSVTTDLAWYQQMPQAPRLLIDASTRATGFPARFSGSGTDFLTISSSLQAEDFAVYYCQHYKTWPLTFGGGTKVEIKR (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] ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGACGCCGCAAGTGACCTCAAAGAGTCTGGACCCGTGCTCGTAAAA  
CCTACGGAGACCCCTGACACTCACCTGCACGCTCCGGCTCAGCCTCATCAATGCCAGGATGGGAGTTCTGGATCAGGCAACGCCCGAAAGGCCCTG  
GAATGGCTCGCACATATTCAGTAACGCTAAAAAGCTACGGACTCTCTGAAAAGTCGGCTCACGATTAGTAAGGACACATCCAAGAGCCAAGTGGTG  
CTTACGATGACTAACATGGACCCCTGTGGATACTGCAACCTTACTGTGCTCGAATCCCTGGTTATGGCGGAATGGGACTACCAACTACGGTATGGAT  
GTCTGGGCCAAGGGACCACGGTACTGTTCAAGCGGAGGGGAGGGAGTGGGGTGGCGATCTGGCGAGGAGGCAAGTACAGATGACGCCAGTCC  
CCTAGTTCACTTCCGATCCCTGGGGATCGGGTACCATACATGCCGCGTACAGGGTATCCGAATGATCTGGATGGTACCGAGAAGCCGGGA  
AAGGCTCTAACGCCCTCATCACGCCAGCTCCACCCCTGCAGAGTGGAGTGCCTCCCGTTTCAAGGAGTGGCTCCGTACGGAGTTACTCTTACAATT  
AGCAGCCTGCAGCCAGAACAGATTTGCAACTTACTGTGCTGAGCATAATAATTCCCTGGACCTTGGTCAAGGCAACAGGTGGAGATCAAAGAGCA  
GCCGCCATCGAAGTAATGTATCCCCCCCCTGACATTGACAATGAGAAGTCAAATGGAACATTATCCATGTTAAGGCAACACCTCTGCCCTCTCCACTG  
TTCCCTGGCCCTAGTAAGCCGTTGGTGGTAGTCGGTGGGTGCTGGTTACTCTCTCGTGAACCGTCCGTACGGAGTGGCTTATAATCTTGGGT  
AGATCCAAAAGAACGCCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCACGCCGCCCTGGCCCCAACAGGAAACACTACCGCCTACGCACACCTAGA  
GATTGCTGCCTATCGGAGCCAGTGAAATTCTAGATCAGCTGATGCTCCGCTATCAGCAGGGACAGAATCAACTTACAATGAGCTGAACCTGGGT  
CGCAGAGAACAGACTGACGTTGGACAAAGCCGGGGCGAGATCCTGAGATGGGGGAAGCCGAGAAGGAAGAACCTCAAGAAGGCCTGTACAACAG  
CTTCAAAAAGAACAAAGAACAGGCTGAGGCGTACTCTGAGATCGCATGAAGGGCGAGGGAGACGAGGCAAGGGTACAGATGGCTTGTATCAGGCCCTGAGTACA  
GCCACAAAGGACACCTATGACGCCCTCACATGCAGGCACTGCCAACGCTAG (서열 번호: 61)
- [0322] 구조체 10E3 CD28 AA (신호 서열 볼드체; CDRs 밑줄)
- [0323] **MALPVTALLPLALLLHAARPQVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFLSI**NARMGVSWIRQPPGKALEWLAH**I**FSNAEKSYRTSLKSRLT**I**SKDTSKSQVV  
LTMTNMDPVDTATYYCARIPGYGGNGDYHYYGMDVWQGQTTVVSSGGGSGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASLGDRVT**I**TCRASQGIRNDLGWYQQKPG  
KAPKRIYASSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTSSLQPEDFATYYCLQHNNFPWTFQGQTKVEIKRAAAIEVMYPPYLDNEKSNGTIHVKGKHLCPSP  
FPGPSKFWLVVVGGVLACYSLLTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQQTNQLYNELNLG  
RREYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (서열 번호: 62)
- [0324] 구조체 10E3 CD28T DNA (신호 서열 볼드체)
- [0325] ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGACGCCGCAAGTTACTTGAAGGAGTCTGGACCTGTACTGGTAAG  
CCAACCGAGACACTGACACTCACGTGTACAGTGAGTGGTTCTGATCAACGCAAGGATGGCGTCAGCTGGATCAGGCAACCCCTGGCAAGGCTCTG  
GAATGGCTCGCACATATTAGCAATGCCAAAAAGCTACGGACAAGCCTGAATCCCGCTGACTATTCCAAGGACACTTCTCAAGTCTCAGGTGGTG  
CTGACCATGACCAACATGGACCCGGTGGACACCGCCACCTTACTGCGCAAGAATCCCTGGGTATGGGGAAATGGTACTACCATTATTGGGATGGAT  
GTGTGGGGCAAGGACAACCGTAACGGTCTCAAGCGTGGGGAGGCTCAGGGGGAGGCTCCGGAGGTGGCGCTCCGACATTAGCAGATGCCAACAGC  
CCGTCAGCCTGTCGCCAGCCTGGAGATAGAGTGACAATCAGTGAGCTCCAAAGGATAAGAAATGATCTGGGTGGTACAGCAGAACGCCGGC  
AAAGCCCCAAAAGGTTATATGCTAGTAGTACACTGCAGTCTGGAGTCCCTCCGATTTCAAGGTAGCGGCTCCGTACAGAGTTCACCTCACGATA  
AGCTCACTCCAGCCTGAGGATTCGAACGTACTACTGCCTCAGCACAACAATTCCCTGGACTTCGGCCAGGGCAACAGGTGGAGATCAAGAGGGC  
GCTGCCCTGATAATGAAAGTCAAACGGAACAATCATTAGCTGAAGGGCAAGCACCTCTGCGTACCCCTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCATTCTGG  
GTGTGGTCGTAGGGTGGAGTCCTCGCTGTTACTCTGCTCGTACCGTGGCTTTATAATCTCTGGGTAGATCCAAAAGAACGCCCTGCTCCAT  
AGCATTACATGAATATGACTCACGCCGCCCTGGCCCCAACAGGAAACACTACCAGCCTACGACCACCTAGAGATTGCTGCTTATCGGAGCCAGTG  
AAATTCTAGATCAGTGATGCTCCGCATCAGCAGGGACAGAATCAACTTACAATGAGCTGAACCTGGTGCAGAGAAGAGTACGACGTTGGAC  
AAACGCCGGGCCAGATCCTGAGATGGGGGAAGCCGAGAAGGAAGAACCTCAAGAAGGCTGTACAACGAGCTCAAAAGAACAAATGGCTGAGGCC  
TACTCTGAGATCGCATGAAGGGCGAGCGGAGACGAGGCAAGGGTACAGTGGCTTGTATCAGGGCTGAGTACAGGCCACAAAGGACACCTATGACGCCCTC  
CACATGCAGGCACTGCCAACGCTAG (서열 번호: 63)
- [0326] 구조체 10E3 CD28T AA (신호 서열 볼드체; CDRs 밑줄)
- [0327] **MALPVTALLPLALLLHAARPQVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFLSI**NARMGVSWIRQPPGKALEWLAH**I**FSNAEKSYRTSLKSRLT**I**SKDTSKSQVV  
LTMTNMDPVDTATYYCARIPGYGGNGDYHYYGMDVWQGQTTVVSSGGGSGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASLGDRVT**I**TCRASQGIRNDLGWYQQKPG  
KAPKRIYASSTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTSSLQPEDFATYYCLQHNNFPWTFQGQTKVEIKRAAALDNEKSNGTIHVKGKHLCPSP  
FPGPSKFWLVVVGGVLACYSLLTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQQTNQLYNELNLG  
RREYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (서열 번호: 64)
- [0328] 구조체 10E3 CD8 DNA (신호 서열 볼드체)

- [0329] ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCCGTGGCATTGCTCCTGCACGCCGACGCCGCAGGTGACACTCAAGGAATCAGGGCCGTACTGGTGAAA CCTACTGAGACCCGTGACACTGACTTGACCTGACCGTGTCTGGGTTCTCTGATTAACGCTGAATGGGTGAGTTGGATACGCCAGCCTCAGGGAAAGGCTCTG GAGTGGTTGGCCACATTTCTCAACGCCAGAAGAGCTACAGGACTAGTCTGAAGTCCAGACTTACCAAGAACACAAGTAAATCACAGGTGGT CTGACAACTGACAAACATGGACCCGGTGTACTGCTACCTATTATTGTGCCGCATTCCCGTACGGCGCAATGGCAGTATCAAGTAAATATTGGTATGGAT GTCTGGGGCAGGGGACCACTGGTACCGTGTCCAGCGGGGGTGGCAGCGGAGGTGGAGGGAGCGGTGGTGGGGGAGTGATATTAGATGACCTGAGC CCTAGCTCTTTCCGCTCTGGCGATAGAGTCACCATCACCTGCCGGCCTCTCAAGGCATCCGAACGATCTGGATGGTATCAGCAGAACGCCGC AAGGACCAAAAGGCTGATCTGCATCAAGCACCCTGCAATCTGGGTGCCGTCCCGTTCTGGTAGTGGGACCGAGTTACTCTGACTATT TCTTCCCTGAGCCTGAGGACTTGCTACGTACTATTGTCTGCAGCATAACAACACTCCCCCTGGACGTTGCCAGGGTACGAAAGTGGAAATTAAAGCGC GCCGCCCTGTCCAACCTCATTATGTATTCTCATTGTCCCAGTGTCCCTGCCGCTAAACCCACAACACTCTGGCGCCCGACCGCCAACCTCCGCA CCTACCATCGCAAGCCAGCCATTGAGCCTCGACCTGAGGCATGTAGACCAGCAGCCGGCGGTGCCGTACACAAGGGACTGGATTGCTGCCGACATA TATATTGGGCCCTGGCTGAAACCTGTGGGTTCTGCTCTCTCGTTATTACACTGTATTGCAATCATGCAATAGATCAAAAGAACGCCCTG CTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCGCCTACGACCACCTAGAGATTGCTGCCATCGGAGC CGAGTGAATTTCTAGATCAGCTGATGCTCCGCCTATCAGCAGGGACAGAATCAACTTACAATGAGCTGAACTGGTGCAGAGAAGAGTACGACGTT TTGGACAAACGCCGGGGCGAGATCCTGAGATGGGGGAGCCGAGAGAAGAATCTCAAGAAGGCTGTACAACGAGCTTCAAAAGACAAATGGCT GAGGCGTACTCTGAGATCGGATGAAGGGCGAGCGGAGACGAGGCAAGGGTCACGATGGCTGTATCAGGGCTGAGTACAGCCACAAAGGACACCTATGAC GCCCTCCACATGCAGGCACTGCCCAACGCTAG (서열 번호: 65)
- [0330] 구조체 10E3 CD8 AA (신호 서열 블드체; CDRs 밑줄)
- [0331] MALPVTALLPLALLHAARPQVTLKESGPVLVKPTETLTLCTVSGFSL INARMGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSNAEKSYRTSLKSLTISKDTSKSQVV LTMTNMDPVDATYYCARIPYGGYMDYWQQYTVYSSGGGGGGGGGGGGSD IQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQQP KAPKRL IYASSTLQSGVPSRFSSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNNFPWTFQQTKVE IKRAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTPAPRPPTPA PTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWWPLAGTCGVLLSVITLCNHRRNRSKRSLHSDYMMNTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS RVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTY ALHMQALPPR (서열 번호: 66)
- [0332] 구조체 8B5 CD28 DNA (신호 서열 블드체)
- [0333] ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCCGTGGCATTGCTCCTGCACGCCGACGCCGCAGATCCAGTTGGGAATCAGGGCCGTGGTGCAG CGGGTAGGAGCCTGAGACTGTCATGCCGTGGCTCACATTCAAGAACTACGGCATGCACTGGGTGCACAGGCCCGAAAGGGTTGGAGTG GTCCGGCGTATCTGGTACGACGGATCTAATGAGTATTACGGAGTCTGTGAAGGGAGGTTCACCATCTCCGCGACAATAGCAAAATGTCTACCTG CAAATGAACTCACTAGGGCGGATGACGGGTTACTATTGCCTCGCTCAGGGATTGTGTGGCCGCGATTCGATTACTGGGACAGGGTACCCT GTGACAGTATCAAGCGAGGCGGCGCTTGGCGGCGGATCTGGGGGGGGAGTGAGATTGTGTGACACAGTCTCCGATACCCTGACTGTCA CCCGCGAAGGCAACGCTGAGTGTGAGAGGCAAGCCGACTGCGTACTACGGAGAGGACCCTTCACATTGGCCGGCACAAGTGTATTAAACGCGCAGGCCCATTGCGTGGAGGCCGAA GACTTTGGTATTTACTGCCACTACGGAGAGGACCCTTCACATTGGCCGGCACAAGTGTATTAAACGCGCAGGCCCATTGAGAGTATAAT TACCCACCCTTTGGACAAGTAGGAACCTTCACATTGGTAGGAACCATTCTGTCCAAGGCCTTGTTCCCGCCCCCTCAA CCATTCTGGGTCGGTGGCGGGAGTCTGGCCTGTATTCTGTCGTACTTGTCATTCATTCTGGGTGAGAGTCAAAAGCCGC CTGCTCCATCGCGATTGAATGTCAGTGTCCCGCTTACGCGAGGAACAACTACCGCTACGCCACTTAGAGAGTTACGAC GTTTGGACAAACGCCGGGGCCGAGTCTGAGAGGGGGGAGCCGAGGAAGAGAACTCTAAGAGGCCTTGTAACGAGTCAAAGAACAATG GCTGAGGCGTACTTGTAGATCGCGATTGAGAGGGGCGAGCGGAGGAACGAGGAGGCAAGGGTCACGAGGGCTTGTATCGGGCCTGAGTACGCCACAAAGGACACTT GACGCCCTCCACATGCAGGCACTGCCCAACGCTAG (서열 번호: 67)
- [0334] 구조체 8B5 CD28 AA (신호 서열 블드체)
- [0335] MALPVTALLPLALLHAARPQQLVESGGVVQPGRSRLSCVASGFTFKNYGMHWVRQAPGKLEWAVIWYDGSNEYYGDPVKRFTISRDNSKNMLY LQMNSLRADDATAVYYCARSGIAVAGAFDYWGQQTLTVVSSGGGGGGGGGGGGSE IVLTQSPDTLSLPGEKATLSCRAQSVSSFLAWYQQKPQAPSLL IYVASRRAAGIPDRFSGSGGTDFTLTISREPEDFGMFCQHYGRTPFTFGPGTKVDIKRAAAIEVMPPPYLDNEKNGNTIIHVKGHLCPSPLFPGPSK PFWVLVVGGVLACYSLLTVAFIIFWVRSRSRLLHSDYMMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYALHMQALPPR (서열 번호: 68)
- [0336] 구조체 8B5 CD28T DNA (신호 서열 블드체)
- [0337] ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCCGTGGCATTGCTCCTGCACGCCGACGCCGCAGATTCAGTCGTGGGAGTCAGGTGGTGCGTGGTCAG

CCCGGACGGTCCCTGGACTCTTGTGGCAAGCGGATTACCTTAAGAACTATGGCATGCACTGGGTAGGCAGGCCCTGGAAAAGGACTGGAGTGG  
 GTTGCTGTGATCTGTACGACGGTCCAACGAATATTATGGCATCTGTAGGGACGGTTACAATCTACCGCATAACTCAAAGAACATGCTGTACCTG  
 CAAATGAACCTCTCGCGCTGATGACACTGGCGTGTATTATTGCGCTGGAGGTATCGCGTCGAGGAGCATTGATTATTGGGGCAAGGGACCCCT  
 GTGACAGTGAGTCCGGAGGGGAGGTTCTGGTGGAGGCGCTCTGGTGGGGAGGCAGCGAGATCGTCTGACCCAGTCTCCTGACACACTGTC  
 CCTGGTAAAAGGCCACACTGTCTGTAGAGCGTCCCAGAGCGTTCCAGTCTCCTGATGGTATCAACAAAACCCGGGCAGGCTCCAAGCTGCTG  
 ATCTACGTGCCAGCCGGCCAGGCATCCCTGATAGGTTAGCGTTCTGGAGGCGAGGACTCACCTTGACAATATCACGGCTGAAACCCGAA  
 GACTTCGAATGTTATTGCCAGCACTACGGAAGAACACTCCATTACCTTGCCGGAAACGAAGGTAGACATCAAGAGAGCAGCAGCCCTGACAACGAG  
 AAATCCAATGGAACCATATTCCATGTGAAGGGAAACATCTGCCCCCAGGAACTACAGCAGGAGGAGTGAATATG  
 GATGCTCCCGCTATCAGCAGGGACAGAACTCAACTTACAATGAGCTGAACCTGGTGCAGAGAAGAGTACGACGTTTGACAAACGCCGGCGAGAT  
 CCTGAGATGGGGGAGCCAGAGGAAGAACCTCAAGAAGCCTGTACAACGAGCTCAAAAGACAAATGGCTGAGGCGTACTTGAGATGCCATG  
 AAGGGCGAGCGGAGACGAGGCAAGGGTACGATGGCTGTATCAGGCCTGAGTACAGCCACAAAGGACACCTATGACGCCCTCACATGAGGACTGCC  
 CCACGCTAG (서열 번호: 69)

[0338] 구조체 8B5 CD28T AA (신호 서열 볼드체)

**MALPTTALLPLALLLHAARPQIQLVESGGVVQPGRLRLSCVASGFTFKNYGMHWVRQAPGKLEWAVIWYDGSNEYGD  
 PVKRFTISRDNSKNMLYQMN**SLRADDTAVYYCARSGIAVAGAFDYWGQGTLTVSSGGGSGGGGGGGSEIVLTQSPDTLSLSPGEKATLSCRASQSVSSFL  
 AWYQQKPGQAPSLLIYVASRRAAGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFGMFYCQHYGRTPFTFGPGTKVDIKRAALDNE  
 SNGTIHVVKHLCPSPLFPGPSKPFWLVVVGVVLACYSLLTVVAFIIFWVRSKRSRLLSDYMN  
 MTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAA  
 YRSRVFKFSR  
 SADAPAYQQQ  
 QNQLYNE  
 NLGR  
 REEYDVL  
 DKRR  
 RDPE  
 MGGK  
 PRR  
 KNP  
 QEGLY  
 NELQ  
 KDK  
 MAE  
 AYSE  
 GMKG  
 ERR  
 GKH  
 DGLY  
 QGL  
 STAT  
 KDTY  
 DAL  
 HM  
 QAL  
 PPR (서열 번호: 70)

[0340] 구조체 8B5 CD8 DNA (신호 서열 볼드체)

**ATGGCACTCCCCGTA**CTGCTGCTGCCGTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCGCAGATA  
 CAGCTTGTGAATCCGGTGGCGGGGGTGGCAG  
 CCTGGACGCAGCCTCGGCTTCTGCGTGGCAGCGGATTACCTCAAGAACTACGGATGCATTGGTCCGCCAGGCACCCGCAAGGCCTTGAGTGG  
 GTTGCA  
 GTGAGTCTGTGACGGCAGTAACGAGTATTATGGCAGCCGTGAAGGGAGGTTACTATTCAAGAGATAATAGTAAGAACATGTTGATCTG  
 CAAATGAACAGTCTGAGAGCGGACACTGCCGTGTACTACTGTGCTCGCCATCGCTGGCAGGGCCTTGTACTACTGGGTCA  
 GGGGACGCTG  
 GTCACGGTTAGTCCGGGGCGGTGGTCCGGAGGAGGCGGGTCCGGCGCGCGGATCAGAAATCGTTACTCAGAGTCCGATACGCTGT  
 CCTGCT  
 CCGGAGAAAAGGCCACTGAGCTGCCGAGCCTCACAGTCAGTAAGTCTTACTCCTCGCTGGTACAGCAAAA  
 ACCGGGGCAGGCCCTCCCTGCT  
 ATCTACGTTGCTCTAGGAGAGCCGGTGTGGTACCGGTTACGGGAAGTGGTCCGGACTGATTACGTCAGATCTCCGATTGGAGGCCGAG  
 GATTTCGGGATGTTCTACTGTCAGCATTATGGAAGAACGCC  
 TTACCTCGGTCCGGAACTAAGGTTGATATTAAGCGGGCTGCTGCCCTAGCAACTCC  
 ATCATGTTTTCTACTTCGTGCCAGTATTCTGCCAGC  
 AACCGACCAACCCAGCACCTAGACCTCTACTCCGCTCCACCATAGCTTCACAG  
 CCGCTGAGTTGAGGGCAGAGGCCGTGCTGCCGTGAGCAGTCACACCAGGGACTTGACTGACATCTATATTGGCTCCACTG  
 GCGGGAA  
 CCTGCGGGTGCTCCTTGTCACTCGTTACACTGTATTGCAATCATAGGAATAGATCCA  
 AAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATG  
 AATATGACTCCACGCC  
 CCTGGCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTACG  
 ACCACCTAGAGATTGCTGCTATCGGAGGCCAGTGA  
 AATTTCTAGA  
 TCAGCTGATGCTCCGCCTATCAGCAGGGACAGAATCAACTTACAATGAGCTGAACCTGGTGCAGAGAAGAGTACG  
 ACTGTTGG  
 GACAACGCCGGG  
 CGAGATCCTGAGATGGGGGGAGCCGAGAAGGAAGAACCTCAAGAAGGCTGTACAACGAGCT  
 CAAAAGACAAATGGCTGAGGCGTACTCTGAGATC  
 GGCATGAAGGGCGAGCGGAGCAGGCAAGGGTACGATGGCTGTATCAGGCCTGAGTACAGCCACAAAGGACACCTATGACGCC  
 CCTCACATGAGGCA  
 CTGCC  
 CCCCCACGCTAG (서열 번호: 71)

[0342] 구조체 8B5 CD8 AA (신호 서열 볼드체)

**MALPTTALLPLALLLHAARPQIQLVESGGVVQPGRLRLSCVASGFTFKNYGMHWVRQAPGKLEWAVIWYDGSNEYGD  
 PVKRFTISRDNSKNMLYQMN**SLRADDTAVYYCARSGIAVAGAFDYWGQGTLTVSSGGGSGGGGGGGSEIVLTQSPDTLSLSPGEKATLSCRASQSVSSFL  
 AWYQQKPGQAPSLLIYVASRRAAGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFGMFYCQHYGRTPFTFGPGTKVDIKRAAL  
 SNSIMYFSFV  
 PFL  
 PAK  
 PTP  
 PPT  
 PAP  
 PRP  
 PPT  
 PAP  
 TIASQ  
 PLSRPE  
 ACRPA  
 AGGA  
 VHT  
 RGL  
 FACD  
 IYIW  
 PL  
 AGTC  
 V  
 LLS  
 V  
 I  
 LY  
 CN  
 HR  
 RS  
 K  
 R  
 S  
 R  
 L  
 H  
 S  
 D  
 Y  
 M  
 N  
 M  
 T  
 P  
 R  
 R  
 P  
 G  
 P  
 T  
 R  
 K  
 H  
 Y  
 Q  
 P  
 Y  
 A  
 P  
 P  
 R  
 D  
 F  
 A  
 A  
 Y  
 R  
 S  
 R  
 V  
 K  
 F  
 S  
 R  
 S  
 A  
 D  
 A  
 P  
 A  
 Y  
 Q  
 Q  
 Q  
 N  
 Q  
 L  
 Y  
 N  
 E  
 L  
 N  
 L  
 G  
 R  
 R  
 E  
 E  
 Y  
 D  
 V  
 L  
 D  
 K  
 R  
 R  
 D  
 P  
 E  
 M  
 G  
 G  
 K  
 P  
 R  
 R  
 K  
 N  
 P  
 Q  
 E  
 G  
 L  
 Y  
 N  
 E  
 L  
 Q  
 K  
 D  
 K  
 M  
 A  
 E  
 A  
 Y  
 S  
 E  
 I  
 G  
 M  
 K  
 G  
 E  
 R  
 R  
 G  
 K  
 H  
 D  
 G  
 L  
 Y  
 Q  
 G  
 L  
 S  
 T  
 A  
 K  
 D  
 T  
 Y  
 D  
 A  
 L  
 H  
 M  
 Q  
 A  
 L  
 P  
 P  
 R (서열 번호: 72)

[0344] 구조체 4E9 CD28 DNA (신호 서열 볼드체)

**ATGGCACTCCCCGTA**CTGCTGCTGCCGTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCACGCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGAGTGG  
 GAGAAGTAAAGAAG  
 CCTGGTGCCTCTGTCAAAGTTAGTGC  
 AAAGCATCTGGTATACTTCA  
 CCGTTACTATATCCATTGG  
 GTCGGCAGGCC  
 CCGAGCAGGGACTGGAGTGG (서열 번호: 73)

ATGGGCTGGATCAACCAAATTCAAGCGGCACTAACATGCTCAAAAGTCCAGGCAGGGTACAATGGCCGGGATACTTCATAGCACCGTCTATATG  
GATCTTAGTCGGCTCGCAGTGACGATACCGCTGTACTATTGCGCAAGGATCAGGGCGGCAATTCTGTTGACTATTGGGCCAGGGAACACTGGTG  
ACCGTCTCCTCTGGTGGAGGCGGTAGTGGTGGAGGCGGGTCCGGAGGAGGGGCTCGATATAGTGTACTCAAAAGTCCGATAGCTGGCAGTATCTCTT  
GGGGAACCGGCCACTATTAACGTAAATCCACCCAGTCATTCTCTACCTCTAACACAAGAATTCCCTCGCTGGTATCAGCAAAACCCGGCAGCCA  
CCTAAACTGCTTATATCCTGGCCAGCATCAGGGAGTCGGCTCCCTGATCGGTTAGCGGTAGTGGCAGCGGACAGACTCGCTGACCATCAGTAGC  
CTCCAGGCTGAAGATGTCGAGTGTATTATTGCCAGCAGTACTTCAGCACGATGTTAGCTCGGCAGGGAAACAGCTGAAATAAAGAGAGCTGCAGCA  
ATCGAGGTGATGTACCCACCTCCATCTGGACAATGAAAGTCCAATGGCACTATCATAACGTGAAGGGAAACACCTGTGTCCATCTCCACTTTCCG  
GGCCCGTCTAAACCTTCTGGGTGCTGGTGGGGAGGTTCTGGCTTATTCACTGCTGGTACCGTGGCTTCATCATTTGGTAAGATCC  
AAAAGAAGCCGCTGCTCATAGCATTACATGAATATGACTCCACGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTACGCAACCCTAGAGATTT  
GCTGCCTATCGGAGCCAGTGAAATTCTAGATCAGCTGCTCCGCCTACAGCAGGGACAGAATCAACTTACAATGAGCTGAACCTGGTGCAGA  
GAAGAGTACGACGTTGGACAAACGCCGGGGCAGATCTGAGATGGGGAGGGAGAAGGAATACTCAAGAAGGCCTGTACAACGAGCTCAA  
AAAGACAAAATGGCTGAGGCGTACTCTGAGATGGCATGAAGGGCAGCGAGACGAGGAAGGGTCAGATGGCTGTACAGGCCTGAGTACAGCCACA  
AAGGACACCTATGACGCCCTCACATGCAGGACTGCCACGCTAG (서열 번호: 73)

[0346] 구조체 4E9 CD28 AA (신호 서열 볼드체)

**MALPV**T**ALLPL**ALL**HAARPQQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYYIHVRQAPEQGLEWMWINPNSGTNYAQKFQGRVTMARDTSISTVYM  
DLSRLRSDDTAVYYCARIRGGNSVFDYWGQGTLTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSTQSILYTSNNKNFLAWYQQKPGQP  
PKLLISWASIREGVPDFRSGSGSTDFALTISSLQAEDVAVYYCQQYFSTMFSFGQGTKEIKRAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLF  
GPSKPFWLVVVGGVLACYSLLTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNTPRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGR  
EYDVLDRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQLPPR (서열 번호: 74)**

[0348] 구조체 4E9 CD28T DNA (신호 서열 볼드체)

ATGGCACTCCCCGTAACGTCTGCTGCCGTGGCATTGCTCTGCACGCCGACGCCGAGGTACAGCTGGTCAGAGCGGGCCGAGGTCAAAAG  
CCCGGGGCTCAGTTAACGGTTAGCTGAAGGCTCCGGTACACCTTACCGTTACTATATTCACTGGGTAGACAGGCACCTGAGCAAGGACTGGAGTGG  
ATGGGGTGGATTAACCCAATAGCGGTGGGACCAACTACGCCAGAAGTTCAAGGCCAGTGACAATGGCACGAGACACCTCATTCACTGTGACATG  
GACTTGAGCCGCTCAGGTCAAGCAGCACCGCAGTGTACTACTGTGCGGAATCCGGCGGAAACAGCTGGTACTACTGGGTGAGGGCACGTTGGT  
ACCGTGTCTCCGGAGGGGGGATCTGGTGGGGGCTCCGGCGGAGGGCGTAGTGTATATTGTGATACTCAGTCACCGGACAGTCTGCTGTTCACTT  
GGTAGAGAGGCCACCATAAATTGAAAAGCACCAGAGCATTCTACACATCTAACAAACAAAATTCTGGCTGGTACCGAGCAGGCCGGACAGCCA  
CCCAAATTGCTGATTAGCTGGGAGCATTGAGAATCTGGGTTCCGGACCGCTTCCGGCTGGCTGGGACCTCGCTTGGTACCATAGCTCT  
CTTCAGGCCAGACGCTGAGTACTATTGTCAACAGTATTTCCTACATGTTCTGGCCAGGGACTAAGTGGAGATCAAGAGAGCAGCTGCA  
TTGGATAATGAGAAGTCCAATGGCACTATTACGTGAAAGGTAAACACCTGTGTCCTCACCCCTGTTCCAGGACCTAGTAACCATTGGTCTTG  
GTTGTAGTGGGGCGTTGGATGTTATTCCCTCTGTGACAGTGCCTTATCATTCTGGTGGAGATCCAAGAAGGCCCTGCTCCATAGCGAT  
TACATGAATATGACTCACGCCCTGGCCCAAGGAAACACTACAGCCTACGACCCCTAGAGATTGCTGCTATCGAGCCGAGTGAATTT  
TCTAGATCAGCTGATGCTCCGCCTACGAGGGACAGAATCAACTTACAATGAGCTGAACTGGTGCAGAGAAGAGTACGACGTTGGACAAACGC  
CGGGGCCAGATCTGAGATGGGGGAAGCCGAGAGGAAGAATCTCAAGAAGGCCCTGACAGCAGCTCAAAAGACAAAGGCTGAGGCGTACTCT  
GAGATCGGCATGAAGGGCAGCGGAGACGAGGAAGGGTCAGATGGCTGTACAGGCCTGAGTACAGCCACAAAGGACACCTATGACGCCCTCACATG  
CAGGCACTGCCACGCTAG (서열 번호: 75)

[0350] 구조체 4E9 CD28T AA (신호 서열 볼드체)

**MALPV**T**ALLPL**ALL**HAARPQQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYYIHVRQAPEQGLEWMWINPNSGTNYAQKFQGRVTMARDTSISTVYM  
DLSRLRSDDTAVYYCARIRGGNSVFDYWGQGTLTVSSGGGGGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSTQSILYTSNNKNFLAWYQQKPGQP  
PKLLISWASIREGVPDFRSGSGSTDFALTISSLQAEDVAVYYCQQYFSTMFSFGQGTKEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLF  
GPSKPFWLVVVGGVLACYSLLTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNTPRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGR  
RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQLPPR (서열 번호: 76)**

[0352] 구조체 4E9 CD8 DNA (신호 서열 볼드체)

ATGGCACTCCCCGTAACGTCTGCTGCCGTGGCATTGCTCTGCACGCCGACGCCGAGTTCAGCTGTGAGAGCGGGAGCTGAGGTAAAAAAA  
CCAGGCCCTCCGTTAACGGTCTTGCACAGCGGATACACATTACCGGTACTATATTCACTGGGTAGGGCAGGCCCTGAACAGGCCCTGAATGG  
ATGGGGTGGATCAATCAAATTCCGGGGAAACCAATTATGCTCAGAAATTCACTGGCAGAGTGACAATGCCAGGGACACCTCAATCAGCACAGTCTACATG  
GACCTGAGCCGCTGAGGTCTGATGACACAGCCGTACTACTGTGCCGATCAGAGGGGAACAGTGTCTGACTATTGGGGCAGGGACCCCTGGT  
ACTGTCTCCTCCGGGGAGGGGGTAGCGGGGGAGGCAGCGGGAGGGGGGGGGTGGTCTGACATTGTTATGACCAATCCCCAGACTCTGGCGTGA  
GCCTG (서열 번호: 77)

GGTGAGAGAGGCCACCATCAATTGCAAGTCCACCCAGAGCATACTCTACGTCAAACAATAAGAATTCTGGCGTGGTATCAGCAAAAGCCGGTCAACCA  
CCCAAGTTGTTAGCTGGCATCAATTGAGAATCTGGCTCCCTGATAGGTTAGCGGGAGCGGTAGTGGAAACCGACTTGCCTGACCATTCATC  
CTTCAGGAGAGGACGGCTGTGATTACTGTCACAGACTTCAGCACGATGTTCTTCGCCAGGGGACGAAGCTGGAGATAAGCGGGCCGAGCA  
CTCAGCAACAGCAGCATGTACTTTCTCATTCGTCAGGCTCCAGTTCTCCGCCAAACCCACCACTACCCCTGCTCCTAGGCCTCCACTCCGCACCCACC  
ATTGCTCCCAACCTCTGTCATTGAGGCCGAAGCCTGAGACCTGCCAGGGGCTGTGCACACCCGCGTCTGGATTTGCTGTGATATCTACATT  
TGGGCCCCCTGGCCGAACCTCGGGAGTGTGCTGAGCCTGTTATCAGTTGACTGTAATCAGAAACAGATCAAAGAAGCCCTGCTCCAT  
AGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTACGACCACCTAGAGATTCGCTGCCTATCGGAGCGAGT  
AAATTCTAGATCAGCTGATGCTCCGCCTATCAGCAGGGACAGAAATCAACTTACAATGAGCTGAACCTGGGTCAGAGAAGAGTACGACGTTGGAC  
AAACGCCGGGGCCAGATCCTGAGATGGGGGAAGCCGAGAAGGAAGATCCTCAAGAAGGCTGTACAACGAGCTCAAAAAGACAAAATGGCTGAGGCG  
TACTCTGAGATCGCATGAAGGGCGAGCGAGCAGGCAAGGGTCAGATGGCTGTATCAGGGCTGAGTACAGCCACAAAGGACACCTATGACGCCCTC  
CACATGCAGGCAGTCCCCCACGCTAG (서열 번호: 77)

구조체 4E9 CD8 AA (신호 서열 볼드체)

**MALPT**A**LLPL**A**LLHAARPQVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFTGYYIHWRQAP**E**QLEWMGWINPNSGTNYAQKFQGRVTMARDTSISTVYM  
DLSRLRSDDTAVYYCARIGGNSVFDYWGQGTLTVSSGGGSGGGGSGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSTQSILYTSNNKNFLAWYQQKPGQP  
PKLLISWASIRESGVPDRFSGSGSGTDFALTISSLQAEDVAVYYCQYFSTMFSFGQGTKEIKRAAALSNSIMYFSHFPVFLPAKPTTPAPRPTPAPT  
IASQLPLSRP**E**ACRPAAGGA**H**TRGLDFACD**I**YIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLLHS**D**YM**N**MP**R**PG**P**TRKHYQPYAPPRDFAAYRSRV  
KFSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREYDVLKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGDGLYQGLSTATKDTYDAL  
HMQALPPR (서열 번호: 78)**

구조체 11F11 CD28 DNA (신호 서열 볼드체)

**ATGGCACTCCCCGTA**A**CTGCT**C**TGCTGCCGTGGCATTGCTCTGCACGCCGACGCCGCAGGTGCAGCTCAAAGAGTCAGGACCAGGACTTGTCAA  
CCAAGGCCAGACCCCTAGCCTTACCTGCACCGTCAGCGGGGCTCCATCAGCTCTGGGCTTACTACTGGACATGGATACGACAGCATCCGGTAAGGGTCTG  
GAGTGGATCGGGTACATACACTATAGGGTCCACATATTCTAATCCATCTTAAGAGTCGAATTACAATTCACTCGATACTCAAAGAATCAGTCAGC  
TTGAAACTGA**A**CTCCGTGACCGCGCTGACACCGCCGTACTACTGTGACGCCAGAGGATTATGGCGACTGTTGATTATTGGGGCAGGA**A**CTCTC  
GTGACAGTGAGCTCCGGCGGGGGCGCAGCGTGGGGTGGAGGTGGAGGGCAGCGAGATCGTATGCCAGAGCTCTGCCACTGTGAGT  
CCTGGGAGCGAATCACACTTCTGTCAGCGTCTCAGTGTGACCCAGGACCTGGCGTGTACCGAGCAGATGCCAGGCCAGGCCAAGACTCTGATC  
TACGACGCTCTACCCGCGCTACTGGTTCCCGCAGATTCTCGGAAGCGGTCCGGACGGATTTCACCTTACCATCTTCATTGAGGCTGAGGAT  
TTTGGCGTGTACTACTGTGACGATTACAAAACCTGGCCCTACTTCCGGGGCGAACAAAGTGGAAATTAAACGGGAGCTATTGAGGTGATGTAC  
CCACCCCCCTACCTGGACAACGAGAAATCCAATGGCACCATCATCCACGTAAGGTAAGCACTGTGCTCCTCACCACCTTCCCTGGCCTAGCAAGCCA  
TTCTGGGTCTGGTGTGGAGGCGTGTGGCTGTATTCCCTCTGGTACCGTTGCTTATCATATTGGTCAGATCAAAGGCCCTGAGCAGAAGAGTACGACGTT  
CTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCCTGGCCACAAGAACACTACCAGCCTACGACCACCTAGAGATTGCTGCCTATGGAGC  
CGAGTGAATTTCTAGATCAGCTGATGCTCCGCCTATCAGCAGGGACAGAACATCAATTACAATGAGCTGAACCTGGTGCAGAGAAGAGTACGACGTT  
TTGGACAAACGCCGGGCCAGATCCTGAGATGGGGGAAGCCGAGAAGGAAGAACCTCAAGAAGGCTGTACAACGAGCTCAAAAAGACAAAATGGCT  
GAGGCGTACTCTGAGATCGGATGAAGGGCGAGCGAGCAGGCAAGGGTCAGATGGCTGTATCAGGGCTGAGTACAGCCACAAAGGACACCTATGAC  
GCCCTCCACATGCAGGCAGTCCCCCACGCTAG (서열 번호: 79)**

구조체 11F11 CD28 AA (신호 서열 볼드체)

**MALPT**A**LLPL**A**LLHAARPQVQLQESGPLV**K**PSQLSLTCTVSGGSISSGAYW**T**WIRQHPGKGLEWIGYIHYS**G**STYSNPLKSRITISLDTSKNQFS  
LKLNSTVADTAVYYCARQEDYGGFDYWGQGTLTVSSGGGSGGGSGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERITLSCRASQSVDLAWYQQMPGQAPRLLI  
YDASTRATGFPARFSGSGSGTDFLTISSLQAEDFAVYYCQHYKTWPLTFGGGTKEIKRAA**I**EV**M**PPY**P**LDNEKNSGTI**I**HVK**G**KHLCPSLFPGPSPK  
FWVLVVVGGVLACYSLLTVAFI**I**FWVRSKRSRLLHS**D**YM**N**MP**R**PG**P**TRKHYQPYAPPRDFAAYRSRV**K**FSRSADAPAYQQQNQLYNELNLGRREYDV  
LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (서열 번호: 80)**

구조체 11F11\_CD28T\_DNA (신호 서열 볼드체)

**ATGGCACTCCCCGTA**A**CTGCT**C**TGCTGCCGTGGCATTGCTCTGCACGCCGACGCCGCAGGTGCAGTGCAGGAGAGCGGGCAGGCCGGTGAAG  
CCCAGCCAACACTGAGCCTCACCTGACTGTCCGGTGTAGCATTCAGCGGGCGTATTATTGGACATGGATACGCCAACCCCTGGAAAAGGGTTG  
GAGTGGATTGGATACATCCATTCTGGGTCCACCTATAGTAACCCCTCTCAAGTCTCGCATTACTATTAGTTGGATACCTCTAAGAATCAGTTAGT  
CTGAAGCTGAACAGTGAACCGCCGCCAGACCCCGGTACTACTGTCTAGGCAGGAGGATTACGGGGACTGTTGATTACTGGGGCAGGGACATTG  
GTCACCGTTCAAGCGGGGCGCGGATCTGGCGAGGGGATCTGGAGGCGGAGGCTCTGAGATCGTAATGACTCAGAGCCAGCCACCCCTGCTCCGTCT  
CCCGCGAACGCATCACTGTAGGGCATCACAGTCTGTTACCACAGATCTGGCTTGGTATCAACAAATGCCTGGCAGGCCCGCAGTGGATT**

TATGACGCCCTACGGGGCACAGGATTCTGCCGGTCTCCGGTCTGGTCTGGCACCGATTACCTGACAATCAGTAGCTGCAGGAGAAGATTCGCTGTATTACTGCAACATTATAAGACATGGCCTTGACATTGGGGGAAACCAAAGTGGAGATCAAACGCCGCAGCCCTGGACAATGAGAAGTCTAATGGGACCATTCACGCAAGGGAAACACCTGTGCCCTCTCTGTGACAGTGGCCTTATCATTGGTGGAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCATAGCGATTACATGAATATGACTGCCCTGGCCTGCTATTCCCTCTGTGACAGTGGCCTTATCATTGGTGGAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCATAGCGATTACATGAATATGACTCCAGGCCCTGCCCAAGGAAACACTACCAGCCTACGCAACCTAGAGATTGCGCTATCGAGCCGAGTGAATTTCTAGATCAGCTGATGCTCCGCTATCAGCAGGGACAGAATCAACTTACAATGAGCTGAACCTGGTGCAGAGAAGAGTACGAGCTTGGACAAACGCCGGGCGAGATCCTGAGATGGGAGAAGATGGGGGGAGCCGAGAAGGAAGAATCCTCAAGAAGCCGTACAACGAGCTTCAAAAAGACAAAATGGCTGAGGCGTACTCTGAGATCGGATGAAGGGCAGCGAGACGGAGGCAAGGGTCACGATGGCTGTATCAGGGCCTGAGTACAGCCACAAAGGACACCTATGACGCCCTCACATGCAGGCACTGCCCGCGCTAG (서열 번호: 81)

[0362] 구조체 11F11 CD28T AA (신호 서열 볼드체)

**MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGAYYWTWIRQHPGKLEWIGYIHSGSTYSNPSLKSRTISLDTSKNQFS**  
LKLNSVTAADTAVYYCARQEDYGGFDYWGQGTLTVSSGGGSGGGGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERITLSCRASQSVTTDLAWYQQMPGQAPRLLI  
YDASTRATGFPARFSGSGSGTDFLTISSSLQAEDFAVYYCQHYKTWPLTFGGGTKEIKRAAALDNEKSNGTIHVKGKHLCPSPFLPGPSKPFWLVVVG  
VLACYSSLVTVAFFFWVRSKRSRLLHSDYMNMPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLKDERRGRDP  
EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (서열 번호: 82)

[0364] 구조체 11F11 CD8 DNA (신호 서열 볼드체)

**ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCCGTGGCATTGCTCTGCACGCCGACGCCGCAGGTACAGTTGAGAAAGCGGCCCGCCTGTAAAA**  
CCAAGCCAGACTCTAGCTTGCACCTATTCCAGCTCAGGAGGAAGCATTCCAGTGGGCTTATTATTGAGCTTGGATTCGACACCTCTAAGAACAGTTG  
GAATGGATCGGTATATTCAATTAGCGGTAGCACCTATTCCAATCGCTTGAAGCAGAAATCACTATTTCACCTGACACCTCTAAGAACAGTTG  
CTCAAACCTGAACTCCGTGACAGCGGCCGACACAGCTGTACTACTGTGACGGCAAGAAGATTATGGGGCTGTTGATTATTGGGCAAGGCACACTG  
GTGACAGTATCAAGCGTGGAGGAGGCTCGGGGGCGAGGAAGTGGAGGGGGAGCGAAATTGTGATGACCCAGTCCAGCCACGCTGTCAGTGT  
CCGGGAGAACGCATAACCCCTCCCTGCCGGGAGTCAGTCAGCAGGATTGGCTTGTATCAACAGATGCCCTGGCAGGCCCGCCTGCTGTCAGT  
TATGACGCCCTCACAGAGCACTGGTTCCCCGCCGGTCACTGGGATCTGAAGCGGTACAGATTACACTTACCATCTCATATTGCAAGCTGAGGAT  
TTTGGCGTGTACTACTGCCAGCACTACAAGACCTGGCTTGAAGTTCGGCGCGAACAAAGTGGAGATTAAAGAGCCGCTGCCCTAGTAACATCAAC  
ATGTACTTTAGTCACTTGCGCTGTGTTCTGCCAGCAAGCCAACAACCACAGCACCCGCCCTCAACGCCCTGCCCAACCATGCCCTCCAGCCT  
CTGAGCTTGAGGCCTGAGGCTTGTGCCCAGCTGCTGGAGGTGCTGTCAGCAGGACTGGATTCGCTGCGATATCTATATCTGGCACCACTGCC  
GGTACTTGTGGTGTGTTGCTGCTCACTGGTCACTGGTACTGTAACCATAGGAATAGATCCAAGAACAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAAT  
ATGACTTACGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTACGACCCACTAGAGATTTCGCTGCTATCGAGCCGAGTGAATTTCTAGATCA  
GCTGATGCTCCCGCTATCAGCAGGGACAGAATCAACTTACAATGAGCTGAACCTGGTCACTGGAGAGTACGACGTTGGACAAACGCCGGGCGA  
GATCCTGAGATGGGGGGAGCCGAGAAGGAATCCTCAAGAAGCCTGACAACGAGCTCAAAAGACAAAATGGCTGAGGCGTACTCTGAGATCGC  
ATGAAGGGCAGCGGAGACGAGGAAGGGTCACGATGGCTGTATCAGGGCCTGAGTACAGCCACAAAGGACACCTATGACGCCCTCACATGCAGGCACTG  
CCCCCACGCTAG (서열 번호: 83)

[0366] 구조체 11F11 CD8 AA (신호 서열 볼드체)

**MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGAYYWTWIRQHPGKLEWIGYIHSGSTYSNPSLKSRTISLDTSKNQFS**  
LKLNSVTAADTAVYYCARQEDYGGFDYWGQGTLTVSSGGGSGGGGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERITLSCRASQSVTTDLAWYQQMPGQAPRLLI  
YDASTRATGFPARFSGSGSGTDFLTISSSLQAEDFAVYYCQHYKTWPLTFGGGTKEIKRAAALSNSIMYFSHFPVFLPAKPTTPAPRPTPAPTIASQP  
LSLRPEACRPAAGGAHVTRGLDFACDIYIWAPLAGTCVLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLLHSDYMNMPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRS  
ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLKDERRGRDPMEGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL  
PPR (서열 번호: 84)

[0368] 인간 FLT3 NM\_004119 AA

MPALARDDGQLPLLVFSAMIFGTITNQDLPVIKCVINHKNNNDSSVGKSSYPMVSESPEDLGCALRPQSSGTVYEAAAVEVDVSASITLQLVDAPGNIS  
CLWVFKHSSLNCQPHFDLQNQNRGVVSMVILKMTETQAGEYLLFIQSEATNTYILFTVSIRNTLLYTLRRPYFRKMENQDALVCISESVPPIVEWVLCDSQGE  
SCKEESPAAVKKEEVLHELPDTRGCTCAGCTTGTGCTGGAGGTGCTGTCAGCAGGACTGGATTCGCTGCGATATCTATATCTGGCACCACTGCC  
RTMIRILFAFVSSVARNDTGYTCSKKHPSQSLVTIVEKGFINATNSSEDYEIDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTWTSRKSFPCEQKGLDNGYSISKFCN  
HKHQGEYIFHAENDDAQFTKMTLNIRRKPQVLAEASASQASCFSDFGYPLPSWTWKKCSDKSPNCTEEITEGVWNRKANRKVFGQWSSSTLNMSAEIKGF  
LVKCCAYNSLGTSCETILLNSPGPFPFIQDNISFYATIGVCLLFIVVLTLICHKYKKQFRYESQLQMVQVTGSSDNEYFYVDFREYEDLKWEFPRENLEF  
GKVLGSGAFGKVMNATAYGISKTGVSIQAVKMLKEADSSEREALMSELKMMTQLGSHENIVNLLGACTLSGPILYIYEYCCYGDLLNYLRSKREKFHRTW

TEIFKEHNF SFYPTFQSHPNSSMPGSREVQIHPDSQISGLHGNSFHSEDEIEYENQKRLEEEEDLNVLTfedLLCFAYQVAKGMFLEFKSCVHRDLAARNVLTGHGVVKICDFGLARDIMSDNSYVVRGNARLPVKWMAPESLFEGIYTICKSDVWSYGILLWEIFSLGVNPYPGIPVVDANFYKLIQNGFKMDQPFYATEEIIYIIMQSCWAFDSRKRPSFPNLTSFLGCQLADAEEAMYQNVDGRVSECPTYQNRRPFSREMDLGLLSPQAQVEDS (서열 번호: 85)

[0370] CAR 신호 패티드 DNA

[0371] ATGGCACTCCCCGTAAC TGCTCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGACGCCG (서열 번호: 86)

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

[0373] scFv G4S 링커 DNA

[0374] GGCGGTGGAGGCTCCGGAGGGGGGGCTCTGGGGAGGGGGCTCC (서열 번호: 88)

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

[0376] scFv Whitlow 링커 DNA

[0377] GGGTCTACATCCGGCTCCGGAAAGCCCCGAAGTGGCGAAGGTAGTACAAAGGGG (서열 번호: 90)

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

[0379] 4-1BB 핵산 서열 (세포내 도메인)

[0380] AAGCGCGGAGGAAGAAGCTCCTCTACATTTAAGCAGCCTTTATGAGGCCGTACAGACAACACAGGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCAGATTCCCGAGGAGGAGGAAGGTGGGTGCGAGCTG (서열 번호: 92)

[0381] 4-1BB AA (세포내 도메인)

[0382] KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEEDGCSCRPEEEEGGCEL (서열 번호: 93)

[0383] 0x40 AA

[0384] RRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI (서열 번호: 94)

#### 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.

#### 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.

#### 실시예 1

[0391] Namalwa, MV4;11, 및 HL60 세포 (ATCC) 그리고 EoL1 세포 (Sigma-Aldrich)를 RPMI1640 (Lonza) + 10% FBS (Corning) + 1x 폐니실린 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.

#### 실시예 2

[0393]

T7 프로모터, CAR 구조체 및 베타 글로빈 안정화 서열을 인코딩하는 플라스미드들을  $10 \mu\text{g}$ DNA를 EcoRI 및 BamHI (NEB)과 함께 하룻밤 소화시켜 선형화시켰다. 그 후 DNA를 페놀/클로로포름으로 정제한 단백질분해효소 K (Thermo Fisher, 600 U/ml)로 2시간 동안 50°C에서 분해하고 소듐 아세테이트 및 2 부피의 에탄올을 추가하여 침전시켰다. 그 후 펠릿들을 건조시키고, 무-RNAse/DNAse 수에 재현탁시키고 NanoDrop을 사용하여 정량하였다. 다음으로 제조업체의 지시에 따라 mMESSAGE mMACHINE T7 Ultra (Thermo Fisher)을 사용하여 선형 DNA  $1 \mu\text{g}$ 을 시험관내 전사에 사용하였다. 제조업체의 지시에 따라 MEGAClear 키트 (Thermo Fisher)를 사용하여 RNA를 추가 정제하고 NanoDrop을 사용하여 정량하였다. 아가로스 젤에서의 이동성을 사용하여 mRNA 통합성을 평가하였다. 제조업체의 지시에 따라 피콜-파크 (ficol-paque) 밀도 원심분리를 사용하여 건강한 공여자 류코팩 (Hemacare)으로부터 PBMCs를 단리하였다. 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  $10 \mu\text{g}$ 을 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 비오티닐화 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 프로파이드 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 프로파이드 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,  $600 \mu\text{l}$ 의 OptiMEM 배지에서  $15 \mu\text{g}$ 의 DNA와  $22.5 \mu\text{l}$ 의 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  $0.45 \mu\text{m}$  필터를 통해 여과시키고 사용시까지 -80°C에서 보관하였다. 제조업체의 지시에 따라 피콜-파크 (ficol-paque) 밀도 원심분리를 사용하여 건강한 공여자 류코팩 (Hemacare)으로부터 PBMCs를 단리하였다. 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 비오티닐화 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 프로파이드 아이오다이드 (BD Pharmingen)를 보유한 염색 완충액에 재현탁시킨 후 데이터 분석하였다. 두 명의 건강한 공여자들의 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 프로파이드 아이오다이드 (PI) 흡수를 유세포분석하여 표적 세포 생존력을 평가하였다. 두 명의 건강한 공여자들의 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 희석을 유세포 분석하여 T 세포 증식을 평가하였다. FLT3 CAR T 세포들의 증식을 도 8에 도시한다.

[0402]

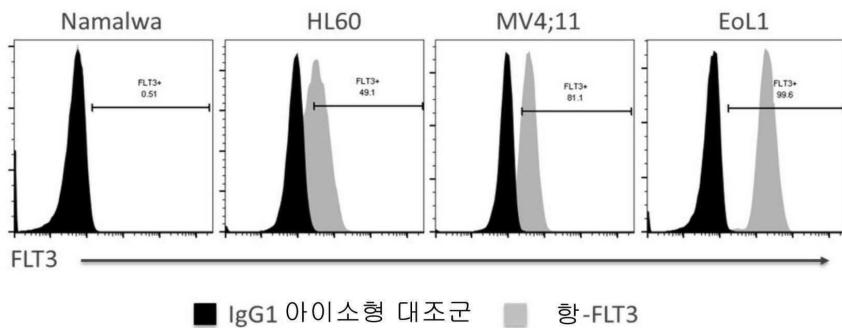
## 실시예 7

[0403]

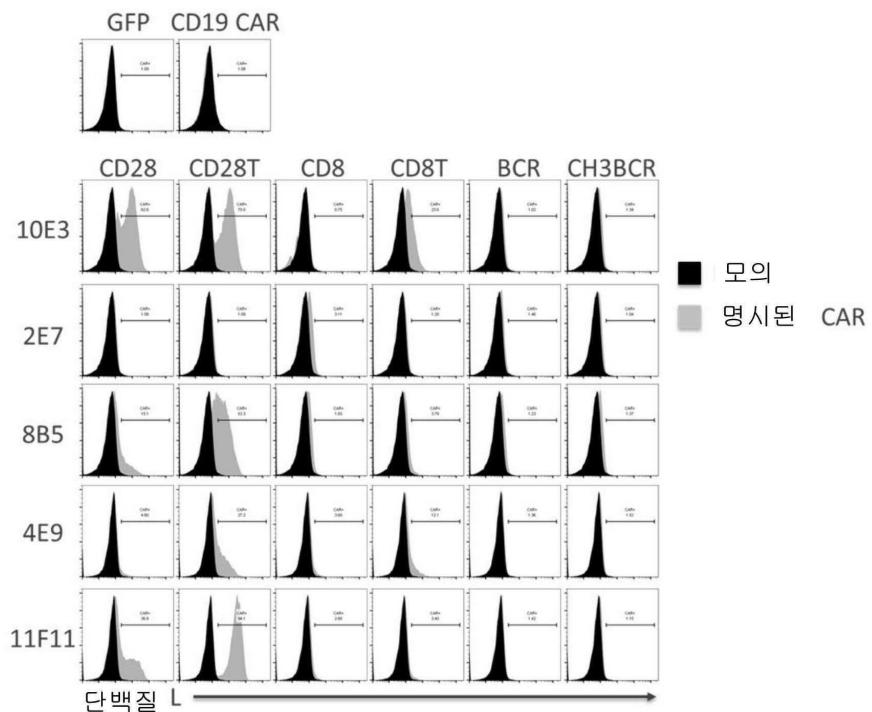
생체내 항-백혈병 활성을 조사하기 위하여, 인간 AML의 이종 모델에서 사용하기 위한 FLT3 CAR T 세포들을 생성하였다. 인간 AML의 이종 모델에서 사용되는 다양한 작용체 계의 CAR 발현을 도 9에 도시한다. 루시페라제-표지된 MV4;11 세포 ( $2 \times 10^6$ /동물)를 5 내지 6주령의 암컷 NSG 마우스에 정맥내 주사하였다. 6일 후, 200  $\mu$ l PBS에서의  $6 \times 10^6$  개의 T 세포들 (~50% CAR+)을 정맥내 주사하고 동물들의 종양 부하를 생물발광 이미지를 사용하여 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

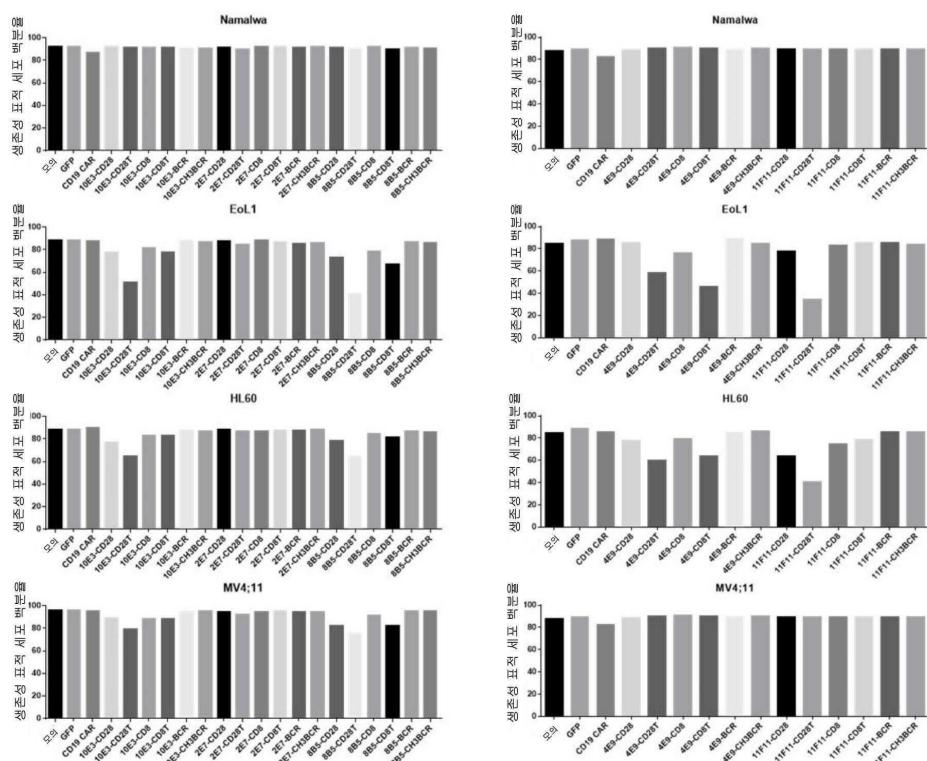
## 도면1



## 도면2

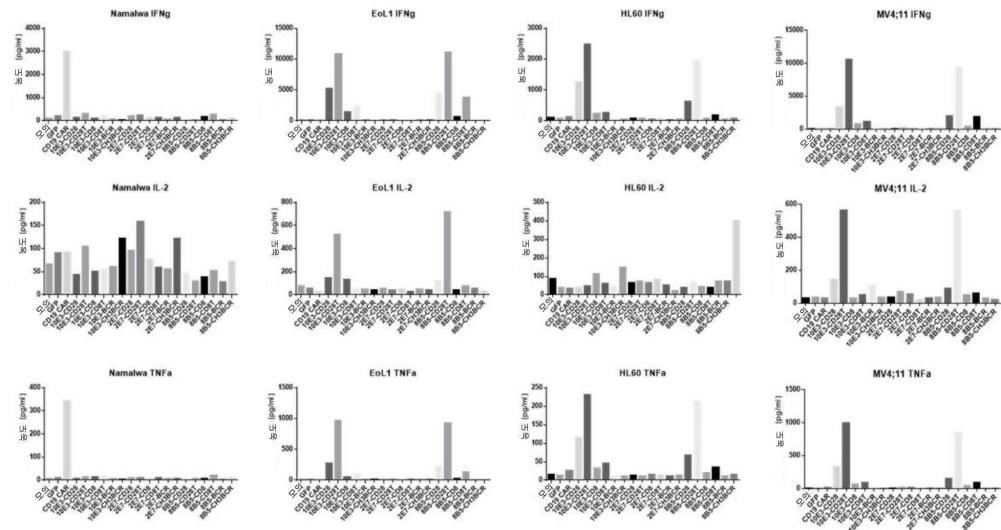


## 도면3



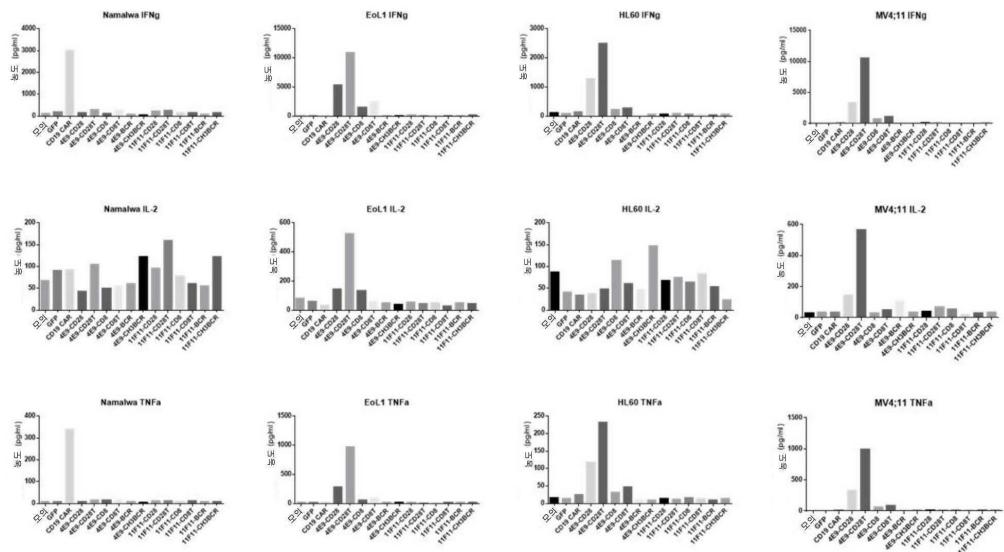
## 도면4a

A

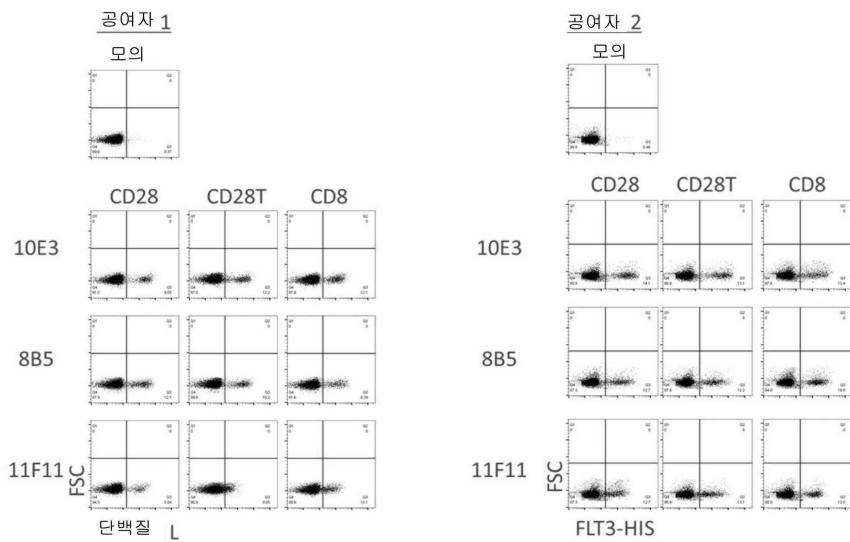


## 도면4b

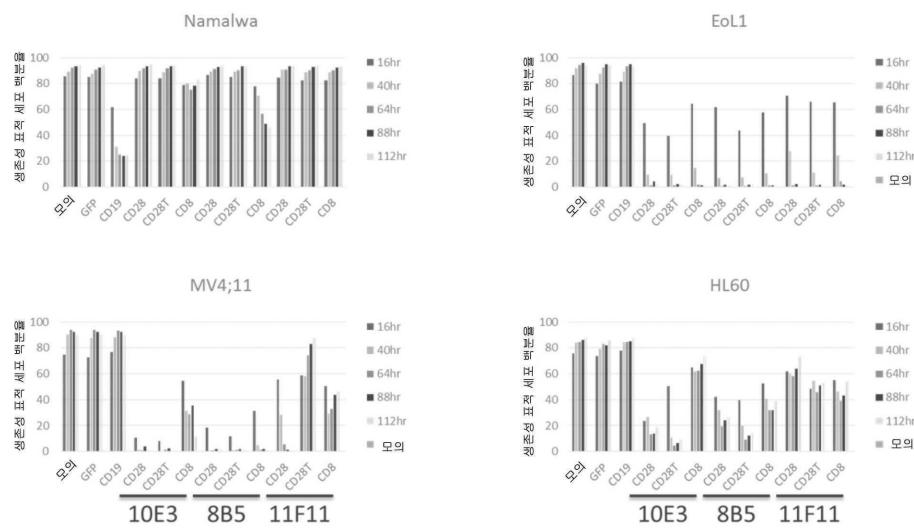
B



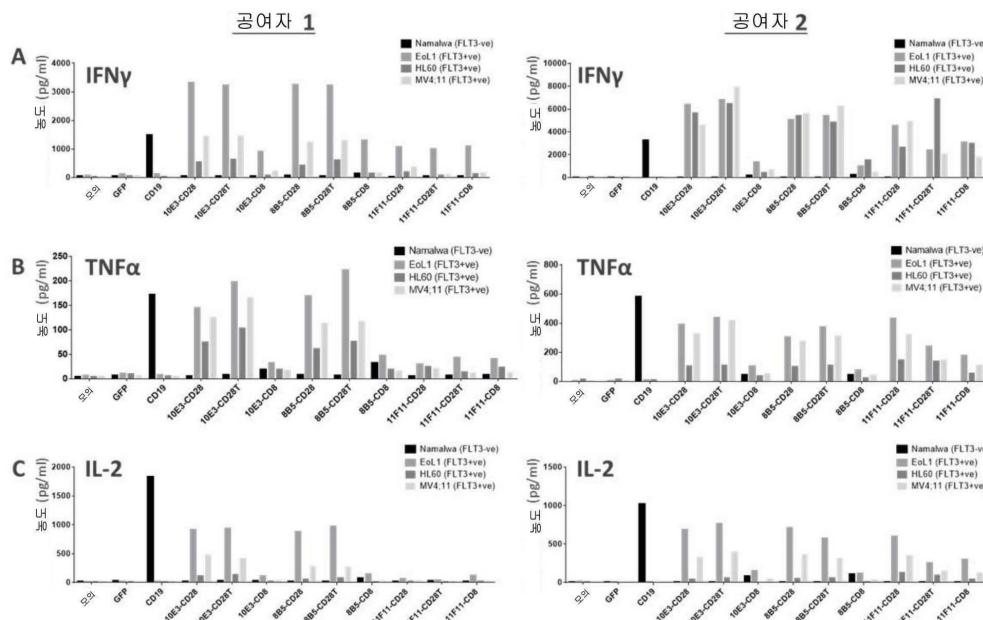
## 도면5



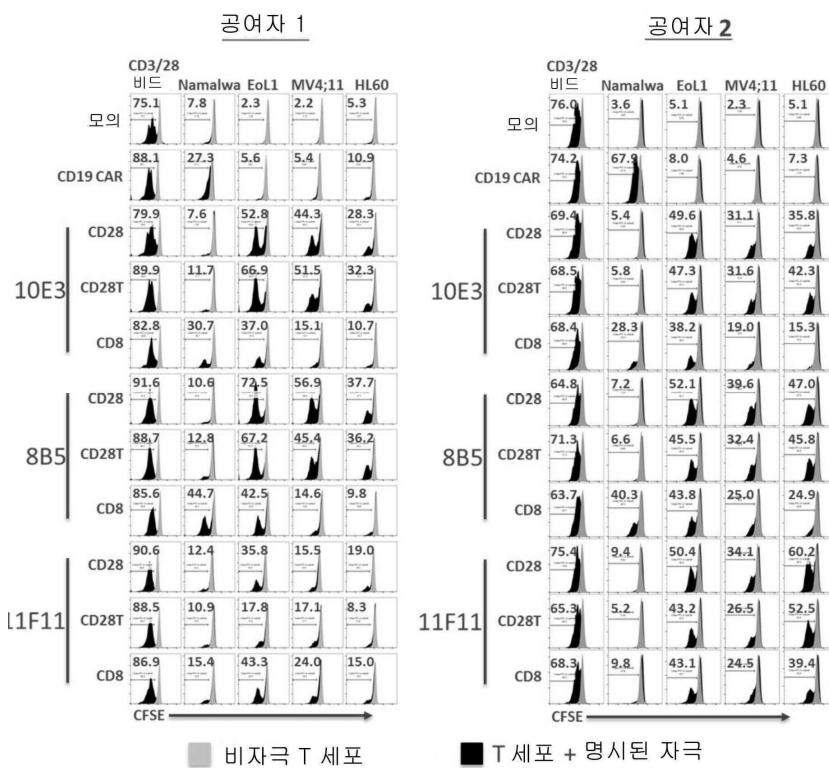
## 도면6



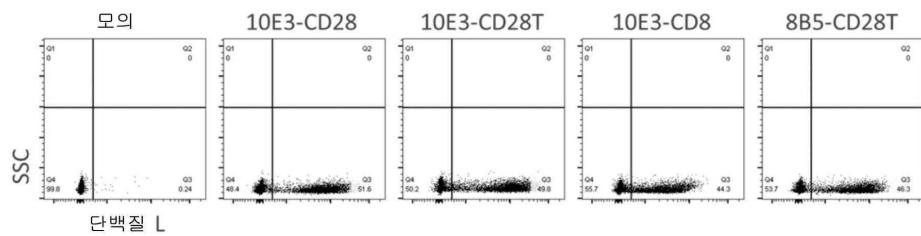
## 도면7



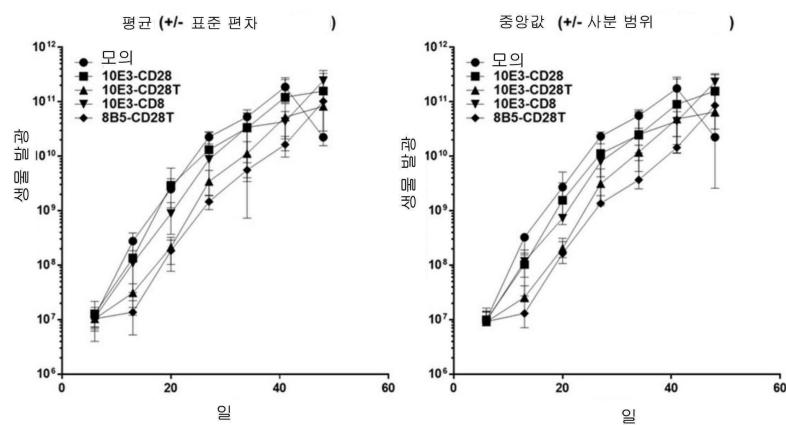
## 도면8



## 도면9



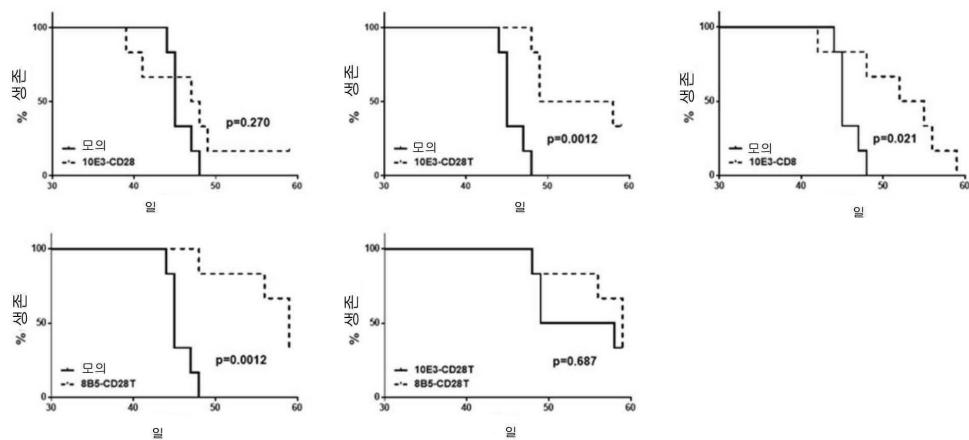
## 도면10



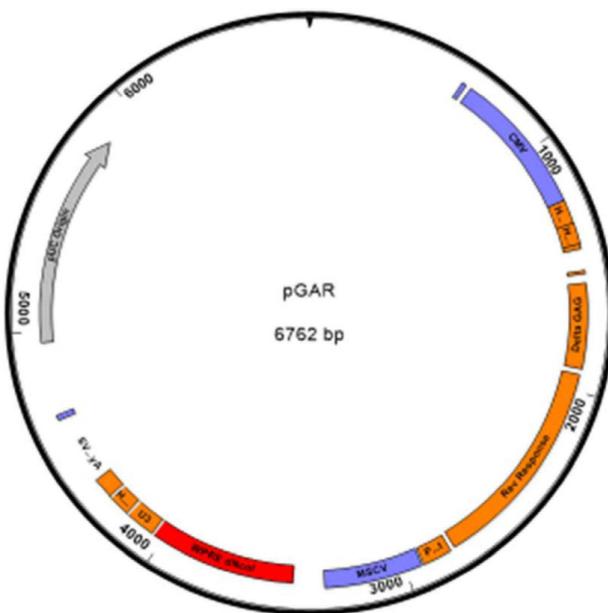
p-값

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



## 서열목록

<110> AMGEN Inc.

Kite Pharma, Inc.

<120> CHIMERIC RECEPTORS TO FLT3 AND METHODS OF USE THEREOF

<130> IPA181271-US

<140> PCT/US2017/025613

<14> 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

cttgcataatg aaaagtcaaa cggaacaatc attcacgtga agggcaagca cctctgtccg 60

tcacccttgt tccctggtcc atccaaggca ttctgggtgt tggtcgtagt gggtggagt c 120

ctcggtttt actctctgtt cgtcaccgttgc gttttataaa tctttctgggt tagatccaaa 180

agaagccgccc tgctccatag cgattacatg aatatgactc cacggccggcc tggccccaca 240

aggaaacact accagcctta cgaccacact agagattcg ctgcctatcg gage 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 tccctgggcc 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 gggtgagtc ctgcgttactctctgtcgtcaccgtg 60

gctttataa 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 gctccatagc gattacatga atatgactcc acgccgcct 60

ggccccacaa gcaaacacta ccagcctac gcaccaccta gagattcgc tgcctatcg 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 ttccagatc tgcagatgca ccagegtatc agcagggcca gaaccaactg 60

tataacgagc tcaacctggg acgcagggaa gagtatgacg tttggacaa ggcgcagagga 120

cgggaccctg agatgggtgg caaaccaaga cgaaaaaacc cccaggaggg tctctataat 180

gagctgcaga aggataagat ggctgaagcc tattctgaaa taggcattgaa aggagagcgg 240

agaaggggaa aagggcacga cggttgtac cagggactca gcactgctac gaaggatact 300

tatgacgctc tccacatgca agccctgcca 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 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

&lt;210&gt; 11

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 11

attgaggta tggatccacc gccttacgt gataacgaaa agagtaacgg taccatcatt 60

cacgtgaaag gtaaacacct gtgtccttct cccctttcc cggggccatc aaagccc 117

&lt;210&gt; 12

&lt;211&gt; 39

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 13

&lt;211&gt; 288

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 13

gctgcagcat tgagcaactc aataatgtat tttagtcaact ttgtaccagt gttttgcgg 60

gctaaggcta ctaccacacc cgctccacgg ccacacctcc cagctctac catcgctca 120

cagcctctgt ccctgcgccc agaggcttgc cgaccggccg cagggggcgc ttttataacc 180

agaggactgg atttgcctg cgatatctat atctggcac ccctggccgg aacctgcggc 240

gtactcctgc tggccctggc catcacgctc tattgtaatc acaggaac 288

&lt;210&gt; 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 tggcctgtg ctggtaaac ccacagagac ctcacgctg 60

acctgcaccc tctctgggtt ctcactcatc aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagccccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatgc cgaaaaatcg 180

tacaggacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtccttacca tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacggata 300

ccaggctacg gtggtaacgg ggactaccac tactacggta tggacgtctg gggccaagg 360

accacggtaa ccgtctcc tc a 381

<210> 16

<211> 127

<212> PRT

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 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 30Arg Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu  
35 40 45Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Ala Glu Lys Ser Tyr Arg Thr Ser  
50 55 60Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val  
65 70 75 80Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
85 90 95Cys Ala Arg Ile Pro Gly Tyr 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

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 17

Asn Ala Arg Met Gly Val Ser

1 5

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 18

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

1 5 10 15

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 19

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

1 5 10 15

Val

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 324

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 20

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctctaggaga cagagtacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct tcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcactctca caatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttgc aacttatta ctgtctacag cataataatt tcccggtggac gttcggtcag	300
ggaacgaagg tgaaatcaa acga	324

&lt;210&gt; 21

&lt;211&gt; 108

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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

caggcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgtg 60

acctgcaccc tctctgggtt ctcactcagg aatgctagaa tgggtgtaa ctggatccgt 120

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

&lt;210&gt; 26

&lt;211&gt; 125

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 27

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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 tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttaggaga cagagtacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttcg gctggtatca acagaaacca 120  
 gggaaagccc ctacgcgcct gctctatgt gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca 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 tggtgagtc tggggaggc gtggccagc ctggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgttag cgtctggatt caccttcaag aactatggca tgcactgggt ccgcaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttggatg atgaaatggaa tgaatactat 180  
 ggagaccccg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa catgttgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gaggtcgga 300  
 atagcagtgg ctggggcctt tgactactgg ggccaggaa ccctggcac cgtctcctca 360  
 360

<210> 34

&lt;211&gt; 120

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 34

Gln Ile Gln Leu Val Glu Ser 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

&lt;210&gt; 35

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 35

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

1 5 10 15

Gly

&lt;210&gt; 36

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; 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

gaaatgtgt tgacgcagtc tccagacacc ctgtttgt ctccagggga aaaagccacc 60  
 ctctcctgca gggcagtc gagtgtagc agcagttct tggcctggta ccagcagaaaa  
 cctggacagg ctcccagtct cctcatctat gttcatcca gaagggccgc tggcatccct  
 gacaggttca gtggcagtgg gtctggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 180  
 240

cctgaagatt ttggaatgtt ttactgtcaa cactatggta ggacaccatt cacttcggc 300  
 cctggacca aagtggatata 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

&lt;400&gt; 40

Gln His Tyr Gly Arg Thr Pro Phe Thr

1 5

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 109

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 42

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 46

&lt;211&gt; 342

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 46

gacatcgta tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctggcga gagggccacc	60
atcaactgca agtccaccca gagtattta tacacctca acaataagaa cttcttagct	120
tggtaccagg agaaaccagg gcagcctctt aaactgctca tttcctggc atctatccgg	180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagatgg cgctctcacc	240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttttagtact	300
atgttcagtt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaac ga	342

&lt;210&gt; 47

&lt;211&gt; 114

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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 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 ctggtaagc cttcacagac cctgtccctc 60  
 acctgcactg tctctggcttgg ctccatcaatgt agtgggtcat actactggac ttggatccgc 120  
 cagcacccag ggaaggccct ggagtggatt gggtacatcc attacagtgg gagcacctac 180  
 tccaaaccgt ccctcaagag tcgaattacc atatcgtagt acacgtctaa gaaccgttc 240  
 tccctgaagc tgaactctgt gactgccgac gacacggccg tgtattactg tgcgagacaa 300

gaggactacg gtggttgtt tgactactgg ggccaggaa ccctggcac cgttcctca 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 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 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

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 54

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

1 5 10 15

&lt;210&gt; 55

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 55

Gln Glu Asp Tyr Gly Gly Leu Phe Asp Tyr

1 5 10

&lt;210&gt; 56

&lt;211&gt; 324

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 56

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagaatcacc	60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttacc accgacttag cctggatcca gcagatgcct	120
ggacaggctc cccggctcct catctatgtat gcttccacca gggccactgg tttcccagcc	180
agattcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcacgctca ccatcagcag cctgcaggct	240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat tataaaacct ggcctctcac tttcggcgga	300
gggactaagg tggagatcaa acga	324

&lt;210&gt; 57

&lt;211&gt; 108

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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 Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

&lt;210&gt; 58

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 58

Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Thr Asp Leu Ala

1 5 10

&lt;210&gt; 59

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 59

Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

&lt;210&gt; 60

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 60

Gln His Tyr Lys Thr Trp Pro Leu Thr

1 5

&lt;210&gt; 61

&lt;211&gt; 1482

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 61

atggcactcc	ccgtaactgc	tctgctgctg	ccgttggcat	tgctcctgca	cggccacgc	60
ccgcaggta	ccctcaaaga	gtctggaccc	gtgctcgtaa	aacctacgga	gaccctgaca	120

ctcacctgca	cagtctccgg	cttcagcctc	atcaatgcca	ggatgggagt	ttcctggatc	180
aggcaaccgc	ccggaaaggc	cctggaatgg	ctgcacata	tttcagtaa	cgctgaaaaa	240
agctatcgga	cttctctgaa	aagtccgctc	acgattagta	aggacacatc	caagagccaa	300
gtggtgctta	cgtgactaa	catggaccct	gtggatactg	caacctatta	ctgtgctcga	360
atccctggtt	atggcgaaa	tggggactac	cactactacg	gtatggatgt	ctggggccaa	420
gggaccacgg	ttactgttcc	aagcggaggg	ggagggagtg	gggggtggcgg	atctggcggaa	480
ggaggcagcg	atatccagat	gacgcagtcc	cctagttcac	tttccgcata	cctggggat	540

cgggttacca	ttacatgccc	cgcgtcacag	ggtatccgga	atgatctggg	atggtaccag	600
cagaagccgg	gaaaggctcc	taagcgcctc	atctacgcca	gtccacccct	gcagagtggaa	660
gtgcctccccc	ggtttcagg	cagtggctcc	ggtacggagt	ttactttac	aattagcagc	720
ctgcagccag	aagatttgc	aacttactac	tgtttgcagc	ataataattt	cccctggacc	780
tttggtcagg	gcaccaaggt	ggagatcaa	agagcagccg	ccatcgaagt	aatgtatccc	840
cccccttacc	ttgacaatga	gaagtcaa	ggaaccat	tccatgttaa	gggcaaacac	900
ctctggccctt	ctccactgtt	ccctggccct	agtaagccgt	tttgggtgct	ggtgttagtc	960

ggtgggtgc	tggctgtta	ctctttctc	gtgaccgtcg	ccttataat	ctttgggtc	1020
agatccaaa	gaagccgcct	gctccatagc	gattacatga	atatgactcc	acgcccgcct	1080
ggccccacaa	ggaaacacta	ccagccttac	gcaccaccta	gagattcgc	tgcctatcg	1140
agccgagtga	aattttctag	atcagctgat	gctccgcct	atcagcaggg	acagaatcaa	1200
ctttacaatg	agctgaacct	gggtcgaga	gaagagtagc	acgtttgg	caaacgcgg	1260
ggccgagatc	ctgagatggg	ggggaaagccg	agaaggaaga	atcctcaaga	aggcctgtac	1320
aacgagcttc	aaaaagacaa	aatggctgag	gcgtactctg	agatcggcat	gaagggcgg	1380

cgagacgag	gcaagggtca	cgatggcttg	tatcaggccc	tgagtagc	cacaaaggac	1440
acctatgacg	ccctccacat	gcaggcactg	ccccacgct	ag		1482

&lt;210&gt; 62

&lt;211&gt; 493

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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 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 Ser Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

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	ccgtaactgc	tctgctgtcg	ccgttggcat	tgctcctgca	cggccacgc	60
ccgcaagtta	cttgaagga	gtctggacct	gtactggtga	agccaaccga	gacactgaca	120
ctcacgtgt	a c a g t g a g t g g	t t t t c t t g	a t c a a c g c a a	g g a t g g g c g t	c a g c t g g a t c	180
aggcaacccc	ctggcaaggc	tctggaatgg	ctcgctcaca	tattcagcaa	tgccgaaaaaa	240
agctaccgga	caaggcctgaa	atccgcctg	actattcca	aggacacttc	taagtctcag	300
gtggtgcgt	ccatgaccaa	catggacccg	gtggacacccg	ccacctatta	ctgcgcaga	360
atccctgggt	atggtggaa	tggtgactac	cattattatg	g g a t g g a t g t	g t g g g g c a a	420
ggcacaacccg	taacggtctc	a a g c g g t g g g	g g a g g c t c a g	g g g g c g g a g g	c t c c g g a g g t	480
ggcggctccg	acattcagat	g a c c a a a g c	c c g t c c a g c	t g t c c g c c a g	c c t g g g a g a t	540
agagtgacaa	t c a c g t g t a g	ag c t t c c a a	g g g a t a a g a a	a t g a t c t g g	g t g g t a t c a g	600
cagaagcccg	g c a a a g c c c c	c a a a a g g c t t	a t a t a t g c t a	g t a g t a c a t	g c a g t c t g g a	660
gttccttccc	g a t t t c a g g	t a g c g g c t c c	g g t a c a g a g t	t c a c c t c a c	g a t a a g c t c a	720
ctccagcctg	aggatttcgc	a a c g t a c t a c	t g c c t c c a g c	a c a a c a a t t	t c c c t g g a c t	780
ttcggccagg	g c a c c a a g g t	g g a g a t c a a g	ag g g c c g c t g	c c c t t g a t a a	t g a a a a g t c a	840
aacggaacaa	t c a t t c a c g t	g a a g g g c a a g	c a c c t c t g c	c g t c a c c c t t	g t t c c t g g t	900
ccatccaagc	c a t t c t g g g t	g t t g g t c g t a	g t g g g t g g a g	t c t c g c t t g	t t a c t c t g	960
ctcgtcacccg	t g g c t t t a t	a a t c t t c t g g	g t t a g a t c c a	a a a g a a g c c g	c c t g c t c c a t	1020
agcgattaca	t g a a t a t g a c	t c c a c g c c g c	c c t g g c c c c a	c a a g g a a a c a	c t a c c a g c c t	1080
tacgcaccac	c t a g a g a t t	c g c t g c c t a t	c g g a g c c g a g	t g a a a t t t c	t a g a t c a g c t	1140
gatgctcccg	c c t a t c a g c a	g g g a c a g a a t	c a a c t t a c a	a t g a g c t g a a	c c t g g g t c g c	1200
agagaagagt	a c g a c g t t t	g g a c a a a c g c	c g g g c c g a g	a t c c t g a g a t	g g g g g g g a a g	1260
ccgagaagga	a g a a t c c t a	a g a a g g c c t g	t a c a a c g a g c	t t c a a a a a g a	c a a a a t g g c t	1320
gaggcgtact	c t g a g a t c g g	c a t g a a g g c	g a g c g g a g a c	g a g g c a a g g	t c a c g a t g g c	1380
ttgtatcagg	g c c t g a g t a c	a g c c a c a a a g	g a c a c t a t g	a c g c c t c c a	c a t g c a g g c a	1440
ctgccccac	g c t a g					1455

&lt;210&gt; 64

&lt;211&gt; 484

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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 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 Ser 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 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

&lt;210&gt; 65

&lt;211&gt; 1563

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 65

atggcactcc	ccgtaactgc	tctgctgctg	ccgttggcat	tgctccgtca	cggccacgc	60
ccgcagggtga	cactcaagga	atcagggccc	gtactggtga	aacctactga	gaccctgaca	120
ctgacttgca	ccgtgtctgg	gttctctctg	attaacgctc	gaatgggtgt	gagttggata	180
cggcagcctc	cagggaaaggc	tctggagtgg	ttggccaca	tttctccaa	cgccgagaag	240
agctacagga	ctagtctgaa	gtccagactt	accattcca	aagacacaag	taaatcacag	300
gtggtgctga	caatgacaaa	catggacccg	gttgatactg	ctacctatta	tttgccccgc	360
attccggct	acggccgcaa	tggcgactat	cactattatg	gtatggatgt	ctggggcag	420
gggaccactg	ttaccgtgtc	cagcggggt	ggtggcagcg	gaggtggagg	gagcggtgg	480
ggggggagtgt	atattcagat	gaccagagc	cctagcttc	tttccgcttc	tctggccat	540
agagtcacca	tcacctgccc	ggcctctcaa	ggcatccgga	acgatttgg	atggatcag	600
cagaagcccg	gcaaggcacc	aaaaaggctg	atctacgcat	caagcaccc	gcaatctggg	660
tgccgtccc	gttttctgg	ttctggtagt	gggaccgagt	ttactctgac	tatttctcc	720
ctgcagcctg	aggacttgc	tacgtactat	tgtctgcagc	ataacaactt	ccctggacg	780
ttcgggcagg	gtacgaaagt	ggaaattaag	cgcgcgcgc	ccctgtccaa	ctccattatg	840
tatttcttc	atttgtccc	agtgttcctg	cccgctaaac	ccacaactac	tccggcgccc	900
cgaccgccaa	ctccgcacc	taccatcgca	agccagccat	tgagccctcg	acctgaggca	960
tgttagaccag	cagccggcgg	tgccgtgcac	acaagggac	tggattcgc	ctgcgacata	1020
tatatttggg	ccctctggc	tggaacctgt	ggggttctgc	tgctctct	cgttattaca	1080
ctgtattgca	atcatcgca	tagatccaaa	agaagccgc	tgctccatag	cgattacatg	1140
aatatgactc	cacgcgcgc	tggcccccaca	aggaaacact	accagccta	cgaccaccc	1200
agagatttcg	ctgcctatcg	gagccgagtg	aaatttcta	gatcagctga	tgctccgc	1260
tatcagcagg	gacagaatca	actttacaat	gagctgaacc	tgggtcgac	agaagagtac	1320
gacgtttgg	acaaacgcgc	gggcccagat	cctgagatgg	gggggaagcc	gagaaggaag	1380
aatcctcaag	aaggcctgta	caacgagctt	caaaaagaca	aatggctga	ggcgactct	1440

gagatcgcca	tgaagggcga	gcggagacga	ggcaagggtc	acgatggctt	gtatcaggc	1500
ctgagtagac	ccacaaagga	cacctatgac	gccctccaca	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	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
1														

His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Thr	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Val	Leu
20															

Val	Lys	Pro	Thr	Glu	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe
35															

Ser	Leu	Ile	Asn	Ala	Arg	Met	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro
50															

55															
Gly	Lys	Ala	Leu	Glu	Trp	Leu	Ala	His	Ile	Phe	Ser	Asn	Ala	Glu	Lys
65															

Ser	Tyr	Arg	Thr	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr
85															

Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Val	Leu	Thr	Met	Thr	Asn	Met	Asp	Pro	Val	Asp
100															

Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ile	Pro	Gly	Tyr	Gly	Asn	Gly
115														

Asp	Tyr	His	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val
130															

Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
145															

Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala
165															

Ser	Leu	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile
180															

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
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu 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 ccgttaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60		
ccgcagatcc agttggtgga atcagggggc ggtgtggtgc agccgggtag gagcctgaga 120		
ctgtcatgctg tggcgctctgg cttcacattc aagaactacg gcatgcactg ggtgcgacag 180		
gcccccgaa agggtttgga gtgggtcgcc gtgatctggt acgacggatc taatgagttat 240		
tacggagatc ctgtgaaggg aaggttcacc atctcccgca acaatagcaa aaatatgctc 300		
tacactgcaaa tgaactcaact cagggcggat gatacggcgg tctactattg cgctcgctca 360		
gggattgctg tggccggcgc attcgattac tggggacagg gtaccctggt gacagttatca 420		
agcggaggcg gcccgtctgg cggcggcggta tctggcgggg gggaaatgtga gattgtgttg 480		
acacagtctc ccgataccct gtcactgtca cccggcggaga aggcaacgct gagttgcaga 540		
gcaagccagt cagtctccct ttctttctgg gcctggatc agaaaaacc aggtcaggca 600		
ccatctctcc tgatttacgt tgccagcaga cggcggctg gcattccgaa caggttctct 660		
ggaagcggat ctgggaccga ttttaccctg acaattagcc gcttggagcc cgaagacttt 720		
ggtatgtttt actgccagca ctacggaaagg acaccttca cattggccc gggcacgaaa 780		
gtcgatataa aacgcgcagc cggcattgaa gtaatgtacc caccaccta tttggacaat 840		
gaaaagtcca atggtaccat tattcacgtc aaggaaagc atctctgtcc aagccctctg 900		
ttccccggcc cctccaaacc attctgggtg ctgggtggctg tcggcggagt tctggcctgc 960		

tattctctgc tcgtgactgt tgcattcatc atttctggg tgagatccaa aagaagccgc	1020		
ctgctccata gcgattacat gaatatgact ccacgccgcc ctggcccccac aaggaaacac	1080		
taccagcctt acgaccacc tagagattc gctgcctatc ggagccgagt gaaattttct	1140		
agatcagctg atgctccgc ctatcagcag ggacagaatc aactttacaa tgagctgaac	1200		
ctgggtcgca gagaagagta cgacgtttg gacaaacgcc ggggcccaga 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 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 Ser Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu		
145	150	155
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 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		
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 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 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	tctgctgc	cggttggcat	tgtccctgca	cggcgcacgc	60
cccgaggattc	agctcggtgg	gtcagggtgt	ggcggtgg	agcccgaa	gtccctgcga	120
ctctcttgc	tggcaagcgg	atttacctt	aagaactatg	gcatgcactg	ggtgaggcag	180
gcccctggaa	aaggactgga	gtgggttgct	gtgatctggt	acgacgggtc	caacaaat	240
tatggcgatc	ctgtgaaggg	acggtttaca	atctcacgcg	ataactcaaa	gaacatgctg	300

tacctgcaaa	tgaactctct	gacactgccc	tgtattattg	cgctcggagt	360
ggatatcgccg	tcgcaggagc	atttgattat	tggggcaag	ggaccctcg	420
tccggagggg	gaggttctgg	tggaggcggc	tctgggtggg	gaggcagcga	480
acccagtctc	ctgacacact	gtcactgtcc	cctggtaaa	aggccacact	540
gcgtccca	gcgtttccag	ttccttc	gcatggtac	aacaaaacc	600
ccaagcttgc	tgtatctacgt	ggccagccgc	cggccgcag	gatccctga	660
ggttctggaa	gccccacgga	cttacaccc	acaatatcac	ggctgaaacc	720

ggaatgtttt	attgccagca	ctacggaaga	actccattca	ccttgcccc	ggaaacgaaag	780
------------	------------	------------	------------	-----------	-------------	-----

gtagacatca agagagcagc agccctcgac aacgagaaat ccaatggaac cattatccat	840
gtgaagggga aacatctcg cccttacca ttgtccctg gaccagcaa gccttttgg	900
gttctggtcg tgggggggg cgtcctggct tgttactccc tcctcggtac agtcgccttc	960
ataatctttt gggtagatc caaaagaagc cgccctgcctcc atagcgattt catgaatatg	1020
actccacgcc gccctggccc cacaaggaaa cactaccagg cttacgcacc acctagagat	1080
ttcgctgcct atcgagccg agtggaaattt tctagatcg ctgatgcctcc cgccatcag	1140

cagggacaga atcaacttta caatgagctg aacctgggtc gcagagaaga gtacgacgtt	1200
ttggacaaac gccggggccg agatccttagt atggggggga agccgagaag gaagaatcct	1260
caagaaggcc tgtacaacga gcttcaaaaa gacaaaatgg ctgaggcgta ctctgagatc	1320
ggcatgaagg gcgagcggag acgaggcaag ggtcacgtg gcttgtatca gggcctgagt	1380
acagccacaa aggacaccta tgacgccctc cacatgcagg cactgcccc acgctag	1437

&lt;210&gt; 70

&lt;211&gt; 478

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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 Ser 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 Gln Asn

370	375	380
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val		
385	390	395
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 ccgtaactgc tctgcgtcgt ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc		
cccgagatac agcttgtcga atccggtgcc ggggtggc agcctggac cagcctgccc		
		60
		120
ctttcttgcg tggccagcgg attiaccttc aagaactacg ggatgcattg ggtccgcccag		
gcacccggca aaggccttga gtgggttgcgt gatctgtt acgacggcag taacgagtat		
tatggcggacc ccgtgaaggg aaggtttact attcaagag ataatagtaa gaacatgtt		
tatctgcaaa tgaacagtct gagagggac gacactgccc tgtactactg tgctcgctcc		
ggcatcgctg tggcaggggc ctttgcgtcgt tgggttgcgtt ggacgctggc cacggtagt		
tccggggcgtt gttttccgg aggaggcggt tccggcggcgtt gggatcaga aatcggttt		
actcagatgc ccgatacgt gtcctgtct ccggagaaaa aagccacact gagctgccc		
		180
		240
		300
		360
		420
		480
		540
gcctcacagt cagtaaatttc ttcatccctc gcctggtaacc agcaaaaacc gggcaggcc		
ccttccctgc ttatctacgt ggcctctagg agagccggcc gtattccatca ccggttcagc		
ggaaatgggtt ccgggactga ttatcgctc acgatctccc gattggagcc cgaggatttc		
ggatgtttt actgtcagca ttatggaaaga acgccttta cttcggtcc gggactaag		
gttggatattaa agcgggctgc tgcccttagc aactccatca tgtattttc tcacttcgtt		
		600
		660
		720
		780
		840

ccagtttcc tgccagccaa accgaccaca accccagcac ctagacctcc tactccgct	900
cccaccatag cttcacagcc gctgagttt aggccagagg cctgtcgcc tgctgcaggc	960

ggagcagttc acaccagggg acttgacttt gcatgtgaca tctatattt ggctccactg	1020
gcgggaacct gcggggtgct cctttgtca ctgttatca cactgtattt caatcatagg	1080
aatagatcca aaagaagccg cctgctccat agcgattaca tgaatatgac tccacgcgc	1140
cctggccca caaggaaaca ctaccagct tacgcaccac cttagagattt cgctgcctat	1200
cgagccgag taaaattttc tagatcagct gatgctccg cctatcagca gggacagaat	1260
caacttaca atgagctgaa cttgggtcgc agagaagagt acgacgttt ggacaaacgc	1320
cggggccgag atccctgagat ggggggaaag ccgagaagga agaattctca agaaggcctg	1380

tacaacgagc ttcaaaaaga caaaatggct gaggcgtact ctgagatcgg catgaaggc	1440
gagcggagac gaggcaaggg tcacgatggc ttgtatcagg gcctgagttc agccacaaag	1500
gacacctatg acgcctcca 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 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 Ser Gly Gly Ser Gly 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 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 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 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 tctgctgctg ccgtggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60

ccgcagggtgc agctggtgca gagtggggca gaagtaaaga agcctggtgc ctctgtcaaa 120

gttagttgca aagcatctgg gtatacttc accggttact atatccattg gtttcggcag 180

gccccggagc agggactgga gtggatggc tggatcaacc caaattcagg cggcactaac 240

tatgctaaa agttccaggg cagggtcaca atggcccgaa atacttaat tagcaccgtc 300

tatatggatc ttatcggtc ggcgcgtgac gataccgtc tctactattg cgcaaggatc 360

aggggcggca attctgttt tgactattgg ggccagggaa cactggtgac cgtctccctc 420

ggtgaggcg gtagtggtgg aggccgggtcc ggaggaggg gctccgatat agtgatgact 480  
 caaagtcccg atagcttggc agtatctttt ggggaacgcg ccactattaa ctgtaaatcc 540  
 acccagtcca ttctctatac ctctaacaac aagaatttcc tcgcgtggta tcagcaaaaa 600  
 cccgggcagc cacctaaact gcttatatcc tggccagca tcagggagtc cggcgtccct 660  
 gatcggttca gcggtgtgg cagcggaca gacttcgctc tgaccatcag tagcctccag 720  
 gctgaagatg tcgcgtgtta ttattgccag cagtaattca gcacgatgtt tagttcggg 780  
 cagggAACCA agctggaaat aaagagagct gcagcaatcg aggtgatgtaa cccacccca 840

tatctggaca atgaaaagtc caatggcact atcatacact tgaaggcAA acacctgtgt 900  
 ccatctccac tttcccccggg cccgtctaaa cctttctggg tgctgggtgg ggtggcggaa 960  
 gttctggctt gttatttact gctggtcacc gtggcttca tcatttttg ggttaagatcc 1020  
 aaaagaagcc gcctgctcca tagcgattac atgaatatga ctccacgccc ccctggcccc 1080  
 acaaggaaac actaccagcc ttacgcacca cctagagatt tcgctgccta tcggagccga 1140  
 gtgaaatttt cttagatcagc tgatgctccc gcctatcagc agggacagaa tcaactttac 1200  
 aatgagctga acctgggtcg cagagaagag tacgacgtt tggacaaacg ccggggccga 1260

gatcctgaga tgggggggaa gccgagaagg aagaatccctc aagaaggcct gtacaacgag 1320  
 cttcaaaaag acaaaatggc tgaggcgta tctgagatcg gcatgaaggg cgagcggaga 1380  
 cgaggcaagg gtcacgatgg cttgtatcg ggcctgagta cagccacaaa ggacacctat 1440  
 gaccccctcc acatgcaggc actgccccca cgctag 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 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			
130	135	140	
Ser Gly Gly Gly Ser 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 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 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 ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60  
 ccgcaggatc agctggtgca gagcggggcc gaggtcaaaa agcccgggc ttcagtttag 120  
  
 gtttagctgca aggttccgg ctacacctt accggttact atattcactg ggtagacag 180

gcacctgagc aaggactgga gtggatggg tggattaacc ccaatagcgg tgggaccaac	240
tacccccaga agttcaagg ccgagtgaca atggcacgag acacccat ttccactgt	300
tacatggact tgagccgcct caggtcagac gacaccgcag tgtactactg tgccgaaatc	360
cgcggcggaa acagcgtgtt tgactactgg ggtcaggca cgttggtgac cgtgtctcc	420
ggaggggggg gatctggtgg cgggggctcc ggcggaggcg gtagtgatat tgtgtatgact	480
cagtacccgg acagtcttgc tgtttactt ggtgagagg ccaccataaa ttgtaaaagc	540
accaggagca ttctctacac atctaacaac aaaaattcc tggctggta ccagcagaag	600
cccgacacgc cacccaaatt gctgattagc tggccagca ttgcagaatc tgggttccg	660
gaccgccttt cgggtctgg ctctggacc gacttcgctt tgaccataag ctcttcag	720
gccgaagacg tcgcagtata ctattgtcaa cagtatccc ctaccatgtt ttccctcggc	780
cagggacta agttggagat caagagagca gctgcattgg ataatgagaa gtccaatggc	840
actattatcc acgtgaaagg taaacacctg tgtccctcac ccctgttcc aggacctagt	900
aaaccattct gggcttggt tgtagtcgg ggcgtttgg catgttattc ccttcttg	960
acagtcgcct ttatcatttt ctgggtgaga tccaaaagaa gccgcctgct ccatagcgat	1020
tacatgaata tgactccacg ccgcctggc cccacaagga aacactacca gccttacgca	1080
ccacctagag atttcgtgc ctatcgacc cgagtgaaat ttcttagatc agctgatgct	1140
ccgcctatc agcaggaca gaatcaactt tacaatgagc tgaacctggg tcgcagagaa	1200
gagtacgacg tttggacaa acgcccggc cgagatcccg agatgggggg gaagccgaga	1260
aggaagaatc ctcaagaagg cctgtacaac gagcttcaaa aagacaaaat ggctgaggcg	1320
tactctgaga tcggcatgaa gggcgagcgg agacgaggca agggtcacga tggcttgat	1380
caggcctga gtacagccac aaaggacacc tatgacccc 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

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Ser 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

&lt;210&gt; 77

&lt;211&gt; 1557

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 77

atggcactcc	ccgtaactgc	tctgctgctg	ccgttggcat	tgctcctgca	cggccacgc	60
ccgcaagttc	agcttgtcga	gagcggagct	gagggtgaaaa	aaccaggcgc	ctccgttaag	120
gtgtcttgca	aagccagcgg	atacacattt	accgggtact	atattcactg	ggtgaggcag	180
gccccigaaac	agggccitga	atggatgggg	tggatcaatc	caaattccgg	gggaaccaat	240
tatgctcaga	aatttcaggg	cagagtgaca	atggccaggg	acaccta	cagcacagtc	300
tacatggacc	tgagccgcct	gaggtctgat	gacacagccg	tctactactg	tgcccgatc	360
agagggggaa	acagtgtctt	cgactatgg	gggcaggaa	ccctggtgac	tgtctcc	420
gggggagggg	gtagcggggg	aggcggcagc	ggcgggggtg	gttctgacat	tgttatgacc	480
caatccccag	acictctggc	cgtgagcctg	ggtgagagag	ccaccatcaa	ttgcaagtcc	540
acccagagca	tactctatac	gtcaaacaat	aagaattcc	tggcgtggta	tcagcaaaag	600
ccgggtcaac	cacccaagtt	gttgattagc	tggcatcaa	tgcgagaatc	tggcgtccct	660
gataggttta	gcgggagcgg	tagtggacc	gactttgcgc	tgaccatttc	atcccttcag	720
gcagaggacg	tggctgtgta	ttactgtcaa	cagtacttca	gcacgatgtt	ttcttcggc	780
caggggacga	agctggagat	aaagcgggc	gcagcactca	gcaacagcat	catgtacttt	840
tctcatttcg	tcccagttt	tctcccgcc	aaacccacca	ctaccctgc	tcctaggcct	900
cccaactcccg	cacccacca	tgttccaa	cctctgtcat	tgaggcccga	agcctgcaga	960
cctgccgcag	gagggctgt	gcacacccgc	ggtctggatt	ttgcttgta	tatctacatt	1020
tggccccc	tggccgaac	ctgcggagtg	ttgttgctga	gccttgttat	cacgttgtac	1080
tgtaatcaca	gaaacagatc	caaaagaagc	cgcctgctcc	atagcgattt	catgaatatg	1140
actccacgcc	gccctggccc	cacaaggaaa	cactaccagc	cttacgcacc	acctagagat	1200
ttcgctgcct	atcgagccg	agtgaaattt	tctagatcag	ctgatgctcc	cgcctatcag	1260
cagggacaga	atcaacttta	caatgagctg	aacctgggtc	gcagagaaga	gtacgacgtt	1320
ttggacaaac	gccggggccg	agatcctgag	atggggggaa	agccgagaag	gaagaatcct	1380
caagaaggcc	tgtacaacga	gcttcaaaaa	gacaaaatgg	ctgaggcgta	ctctgagatc	1440
ggcatgaagg	gcgagcggag	acgaggcaag	ggtcacgtg	gcttgtatca	gggcctgagt	1500
acagccacaa	aggacaccta	tgacgcctc	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

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Ser 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 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
ccgcagggtgc agctccaaga gtcaggatca ggacttgtca aaccaagcca gaccctcagc				120
cttacctgca ccgtcagcgg gggctccatc agctctgggg cttaactactg gacatggata				180
cgacagcatc ccggtaaagg tctggagtgg atcgggtaca tacactatag tggttccaca				240
tattctaattc catctcttaa gagtcgaatt acaatttac tcgataacttc aaagaatcag				300
ttcagcttga aactgaactc cgtgaccgcg gctgacaccg ccgtgtacta ctgtgcacgc				360
caagaggatt atggcggact gttcgattat tggggcagg gaactctcgat gacagtggc				420
tccggcgggg gccgcagcgg tgggggtgga agtgggtggag gggcagcga gatcgtgatg				480
acccagagtc ctgccacact gtcagtgagt cctggggagc gaatcacact ttcctgtcga				540
gcgtctcagt ccgtgaccac ggacctggcg tggtaaccgc agatgccagg ccaggcgc				600
agactcctga tctacgacgc ttctacccgc gctactgggt tccccccag attctccgga				660
agcgggtccg ggacggattt tacacttacc atctttcat tgcaggctga ggattttgcc				720
gtgtactact gtcagcatta caaaacctgg cccctcaatt tcggggcgg aacaaaatgt				780
gaaattaaac gggcagcagc tattgaggtg atgtacccac cccctaccc ggacaacgag				840
aaatccaatg gcaccatcat ccacgttaag ggtaagcact tgcgtccctc accactttc				900
cctggcccta gcaagccatt ctgggtcctg gtggcgtgg gaggcgtgt ggcctgtat				960
tccctctgg ttaccgttgc cttaatcata tttgggtca gatccaaaag aagccgcctg				1020
ctccatagcg attacatgaa tatgactcca cgccgcctg gccccacaag gaaacactac				1080
cagccttaag caccacccatc agatttcgtt gcctatcgga gccgagtgtaa attttctaga				1140
tcaagctgtatg ctccgccta tcaagcaggaa cagaatcaac ttacaatga gctgaacctg				1200
ggtcgcagag aagagtacga cgtttggac aaacgcggg gccgagatcc tgagatgggg				1260
gggaagccga gaaggaagaa tcctcaagaa ggcctgtaca acgagctca aaaagacaaa				1320
atggctgagg cgtactctga gatcggcatg aaggcgcagc ggagacgagg caagggtcac				1380

gatggcttgt atcaggccct gagtacagcc 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 Leu Phe

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly 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  
 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 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 tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc 60

ccgcagggtgc agttgcagga gaggcgccca ggcctggta agcccaagcc aacactgagc 120

ctcacctgta ctgtgtccgg tggtagcatt tccagcgggg cgtattattg gacatggata 180

cgccaaacacc ctggaaaagg gttggagtgg attggataca tccattattc tgggtccacc 240

tatagtaacc ctctctcaa gtctcgatt actattagtt tggataacctc taagaatcag 300

tttagtctga agctgaacag tctaaccgcc gccgacaccc cggtctacta ctgtgctagg 360

caggaggatt acgggggact gttcgattac tggggccagg ggacattggt caccgttca 420

agcggggcgc gggatctgg cggaggggaa tctggaggcg gaggctctga gatgtaatg 480

actcagagcc cagccaccc tgcgtctct cccggcaac gcatcactt gagctgtagg 540

gcatcacagt ctgttaccac agatctggct tggtatcaac aaatgcctgg gcaggcccc 600

cgactgttga ttatgacgc ctctacgcgg gccacaggat ttcctgccc gttctccgg 660

tctggttctg gcaccgattt taccttgaca atcagtagct tgcaggcaga agatttcgt 720

gtgttattact gccaacatta taagacatgg ccttgacat tcggggggg aaccaaagt 780

gagatcaaac ggcgcgcgc cctggacaat gagaagtcta atgggaccat cattcacgtc 840

aaagggaaac acctgtgccct ctctcctctg ttcccaggcc cttctaagcc cttctggtt 900

ctcggttgg tggcggtgt cctggcctgc tattcccttc ttgtgacagt ggcctttatc 960

atttttggg tgagatccaa aagaagccgc ctgctccata gcgattacat gaatatgact 1020

ccacgcgcgc ctggcccccac aaggaaacac taccagcctt acgcaccacc tagagattc 1080

gctgcctatc ggagccgagt gaaatttct agatcagctg atgctccgc ctatcagcag 1140

ggacagaatc aacttacaa tgagctgaac ctgggtcgca gagaagagta cgacgtttg 1200

gacaaacgcc	ggggccgaga	tcctgagatg	ggggggaagc	cgagaaggaa	gaatcctcaa	1260
gaaggcctgt	acaacgagct	tcaaaaagac	aaaatggctg	aggcgtactc	tgagatcgcc	1320
atgaagggcg	acggagacg	aggcaagggt	cacgatggct	tgtatcaggg	cctgagtaca	1380
gccacaaagg	acacatatga	cgcctccac	atgcaggcac	tgccccacg	ctag	1434

&lt;210&gt; 82

&lt;211&gt; 477

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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 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 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		
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 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
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
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		
cccgaggtaac agttgcagga aagcgcccc ggccttgtaa aaccaagcca gactctcagt	120		
ttgacttgca ccgtctcagg aggaagcatt tccagtgggg cttattattg gacttggatt	180		
cggcagcatc ctggaaagg gttggaatgg atcggttata ttcattatag cggttagcacc	240		
tattccaatc cgtcttgaa aagcagaatc actattcac tcgacacctc taagaaccag	300		
ttcagtcata aactgaactc cgtgacagcg gccgacacag ctgtgtacta ctgtgcacgg	360		
caagaagatt atgggggct gttcgattat tggggcaag gcacactggt gacagtatca	420		
agcggtgag gaggctccgg gggcgagga agtggaggcg gggggagcga aattgtgatg	480		
acccagtctc cagccacgct gtcagtgtct ccgggagaac gcataaccct ctcctgccgg	540		
gccagtca gtcacgac cgattggct tggtatcaac agatgcctgg gcaggcccc	600		
cgcttgctga tctatgacgc ctccaccaga gcaactgggt tcccccccg gttcagcgga	660		
tctggaagcg gtacagattt tacacttacc atctcatcat tgcaagctga ggatttgcc	720		
gtgtactact gccagacta caagacctgg ctttgacgt tcggccgg aacaaaagt	780		
gagattaaaa gagccgctgc cctcagtaac tcaatcatgt acttttgtca ctttgtgcct	840		
gtgtttctgc cagcaaagcc aacaaccaca ccagcacccc gcccctcaac gcctgcccc	900		
accatgcct cccagcctct gagcttgagg cctgaggctt gtcgcccagc tgctggaggt	960		
gctgtgcata cacgaggact ggatttcgcc tgcgatatact atatctggc accactgcc	1020		
ggtaacttgt gtgtgttgct gctctactg gtcatcacgc tgtactgtaa ccataggaat	1080		
agatccaaaa gaagccgcct gtcctatgc gattacatga atatgactcc acgccgcct	1140		
ggccccacaa gaaacacta ccagcattac gcaccaccta gagattcgc tgcctatcgg	1200		

agccgagtga aattttctag atcagctgat gctccgcct atcagcaggg acagaatcaa	1260
ctttacaatg agctgaacct gggtcgcaga gaagagtacg acgtttgga caaacgcgg	1320
ggccgagatc ctgagatggg ggggaagccg agaaggaaga atcctaaga aggctgtac	1380

aacgagcttc aaaaagacaa aatggctgag gcgtactctg agatcggcat gaagggcag	1440
cgagacgag gcaagggtca cgtggcttg tatcaggcc tgagttacagc cacaaggac	1500
acatatgacg ccctccacat gcaggcactg ccccacgct ag	1542

&lt;210&gt; 84

&lt;211&gt; 513

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 84

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 Ser Gly Gly Gly Ser Gly 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

&lt;210&gt; 85

&lt;211&gt; 993

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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 Asn 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 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
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
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 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

ggcggtggag gctccggagg gggggcgtct ggccggaggg gctcc 45

<210> 89

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

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

1 5 10 15

<210> 90

<211> 54

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 90

gggtctacat ccggctccgg gaagccccga agtggcgaag gtatgtacaaa 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

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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 Ala Gly

100 105 110

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

115 120 125

&lt;210&gt; 93

&lt;211&gt; 42

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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 Cys Glu Leu

35 40

&lt;210&gt; 94

&lt;211&gt; 37

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 95

&lt;211&gt; 6762

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Plasmid Vector

&lt;400&gt; 95

ctgacgcgcc ctgtagcgcc gcattaagcg cggcggtgt ggtggttacg cgcagcgtga 60

ccgctacact tgccagcgcc ctagcgcccg ctcccttcgc tttcttcct tcctttctcg 120

ccacgttcgc cggtttccc cgtcaagctc taaatcgaaa gctccctta gggttccat 180

ttagtgcattt acggcacctc gaccccaaaa aacttgatata gggtgatggt tcacgtatgt 240

ggccatcgcc ctgtatagacg gttttcgcc ctttgacgtt ggagtccacg ttctttaata 300

gtggactctt gttccaaact ggaacaacac tcaaccatat ctccgtctat tcttttgatt 360

tataaggat tttggcatt tcggcctatt ggttaaaaaaa tgagctgatt taacaaaaat 420

ttaacgcgaa tttaacaaa atattaacgc ttacaatttg ccattcgcca ttcaggctgc 480

gcaactgttg ggaaggcgaa tcgggtcgaaa cctttcgctt attacgccag ctggcgaaag 540

ggggatgtgc tgcaaggcgaa ttaagttggg taacgccagg gttttcccgat tcacgacgtt 600

gtaaaaacgac gcccagtgaa ttgtatagc actcactata gggcgaccccg gggatggcg 660

gccagtaatc aattacgggg tcatttagttc atagccata tatggagttc cgcgttacat 720

aacttacggt aaatggcccg cctggctgac cgcccaacga ccccccggccaa ttgacgtcaa 780

taatgacgtt tttccata gtaacgcca tagggacttt ccattgacgtt caatgggtgg 840

agtatattacg gtaaactgcc cacttggcag tacatcaagt gtatcatatg ccaagtacgc 900

cccttattga cgtcaatgac ggttaatggc ccgcctggca ttatgcccag tacatgaccc 960

tatggactt tcctacttgg cagttacatct acgtattttt catcgcttaccatgtga 1020

tgccgtttg gcagtacatc aatggcgtg gatagcggtt tgactcacgg ggatttcaa	1080
gtctccaccc cattgacgtc aatgggagtt tgtttggca ccaaataatcaa cgggacttc	1140
caaaatgtcg taacaactcc gccccattga cgcaaatggg cgtaggcgt gtacggtggg	1200
aggtctat aagcagagct gtttagtga accgggtct ctctggtag accagatctg	1260
agcctggag ctctctggct aactagggaa cccactgctt aagcctaat aaagcttgcc	1320
tttagtgctt caagtagtgt gtgcccgtct gttgtgtgac tctggtaact agagatccct	1380
cagacccttt tagtcagtgt ggaaaatctc tagcagtggc gcccgaacag ggacttgaaa	1440
gcgaaaggga aaccagagga gctctctcgca cgccaggactc ggcttgcgtga agcgcgcacg	1500
gcaagaggcg agggccggcg actggtgagt acgccaaaaa ttttgacttag cgaggctag	1560
aaggagagag atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaatttag atcgcgtatgg	1620
aaaaaaattc gtttaaggcc agggggaaag aaaaatata attaaaaca tatagtatgg	1680
gcaagcaggg agctagaacg attcgcgtt aatcctggcc tggtagaaac atcagaaggc	1740
tgtagacaaa tactggaca gctacaacca tcccttcaga caggatcaga agaactttaga	1800
tcattatata atacagtagc aaccctctat tggtagcata aaaggataga gataaaagac	1860
accaaggaag cttagacaa gatagaggaa gagcaaaaca aaagtaagac caccgcacag	1920
caagccgccc ctgtatccaa gacctggagg aggagatatg agggacaatt ggagaagtga	1980
attatataaa tataaagttag taaaattga accattagga gtagcacccca ccaaggcaaa	2040
gagaagagtgt gtgcagagag aaaaagagc agtggaaata ggagcttgt tcctgggtt	2100
cttgggagca gcaggaagca ctatggcgc acgtcaatg acgtgacgg tacaggccag	2160
acaattatttgc tctggatag tgcagcagca gaacaatttg ctgagggctt ttgaggcgca	2220
acagcatctg ttgcaactca cagtctgggg catcaaggcag ctccaggcaa gaatcctggc	2280
tgtggaaaga tacctaaagg atcaacagct cctggggatt tgggttgct ctggaaaact	2340
catttgcacc actgtgtgc ctggaaatgc tagttggagt aataaatctc tggaaacagat	2400
ttgaaatcac acgacctgga tggagtggga cagagaatt aacaattaca caagcttaat	2460
acactcctta attgaagaat cgcaaaacca gcaagaaaag aatgaacaag aattatttgg	2520
attagataaa tggcaagtt tggaaattt gtttaacata acaaatttgc tgggtat	2580
aaaatttttc ataatgtatag taggaggctt ggttagttt agaataatgtt ttgtgtact	2640
ttctatagtg aatagagttt ggcagggata ttccacatca tcgtttcaga cccacccc	2700
aaccccgagg ggacccgaca ggcccgaagg aatagaagaa gaaggtggag agagagacag	2760
agacagatcc attcgattag tgaacggatc tcgacggat cggtaactt taaaagaaa	2820
aggggggatt ggggggtaca gtgcagggaa aagaatagta gacataatag caacagacat	2880

acaactaaa gaattacaaa aacaattac aaaattcaa atttatcgc gatcgccgaa	2940
tgaagaccc cacctgtagg ttggcaagc tagcttaagt aacgccatt tgcaaggcat	3000
ggaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca	3060
gaataatggc caaacaggat atctgtggta agcagtccct gccccggctc agggccaaga	3120
acagatggc cccagatgcg gtccgcct cagcagttc tagagaacca tcagatgtt	3180
ccaggggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgcctt tttgaactaa ccaatcagt	3240
cgcttctcg ttcgttcgc gcgcttcgc tcccgagct caataaaaga gcccacaacc	3300
cctcaactcg cgccgcagtc cttcgaagta gatcttgc gatcctacca tccactcgac	3360
acacccgcca gggccgctg ccaagcttcc gagctctcga attaattcac ggtacccacc	3420
atggcctagg gagactagtc gaatcgatata caacctctgg attacaaaat ttgtgaaaga	3480
ttgactggta ttcttaacta ttttgctct ttacgctat gtggatacgc tgcttaatg	3540
ccttgatc atgttattgc ttccgtatg gcttcattt ttcctccctt gtataaatcc	3600
tgggtgtgt ctcttatga ggagttgtgg cccgttgtca ggcaacgtgg cgtgggtgc	3660
actgtgttt ctgacgcaac ccccaactggt tggggcattt ccaccacctg tcagtcctt	3720
tccgggactt tcgtttccc ctccttattt gcaacggcgg aactcatcgc cgcctgcctt	3780
gcccgtgct ggacaggggc tcggctgtt ggcactgaca attccgtgtt gtttgggg	3840
aagctgacgt cttttcatg gtcgtcgcc tgtgtgcca cctggattct ggcgggacg	3900
tcctctgct acgtcccttc ggccctcaat ccagcggacc ttccctcccg cggcctgctg	3960
ccggctctgc ggcctttcc ggcgttgcg cttgccttc agacgagtcg gatctccctt	4020
tggccgcct cccgcctgg ttaattaaag taccttaag accaatgact tacaaggcag	4080
ctgttagatct tagccactt taaaagaaa agggggact ggaaggcga attcaactccc	4140
aacgaagaca agatctgctt ttgcttgcg cttggctct ctggtagac cagatctgag	4200
cctgggagct ctctggctaa ctggaaacc cactgtttaa gcctcaataa agctgcctt	4260
gagtgttca agtagtgtgtt gcccgtctgt tttgtgactc tggtaactag agatccctca	4320
gaccctttta gtcagtgtgg aaaatctcta gcaggcatgc cagacatgat aagatacatt	4380
gatgagttt gacaaaccac aactagaatg cagtaaaaaa aatgctttat ttgtgaaatt	4440
tgtgtatcta ttgtttattt tgtaaccatt ataagctgca ataaacaagt taacaacaac	4500
aattgttccatc atttatgtt tcaggttcag ggggaggtgt gggaggttt ttggcgcc	4560
atcgtcgagg ttccctttag tgagggttaa ttgcgagctt ggcgtaatca tggcatagc	4620
tgtttctgt gtgaaattgtt tatccgtca caattccaca caacatacga gcccggaa	4680
taaagtgtaa agcctgggtt gcctaatgag tgagctact cacattaatt gcgttgcgt	4740

cactgcccgc tttccagtcg ggaaacctgt cgtgccagct gcattaatga atcggccaac 4800  
gccccggggag aggccgttgc cgtattggc gctttccgc ttccctcgactcgactcgc 4860  
tgcgctcggt cggtcggctg cggcgagccg tatcagctca ctcaaaggcg gtaatacggt 4920  
tatccacaga atcagggat aacgcaggaa agaacatgtg agcaaaaggc cagcaaaagg 4980  
ccaggaaccg taaaaaggcc gcgttgcgg cggtttcca taggctccgc cccctgacg 5040  
agcatcaca aaatcgacgc tcaagtcaga ggtggcgaaa cccgacagga ctataaagat 5100  
accaggcgtt tccccctgga agctccctcg tgcgtctcc tggccgacc ctgcgcctta 5160  
ccggataacct gtccgcctt ctccctcgg gaagcgtggc gtttctcat agtcacgct 5220  
  
gttagtatct cagttcggtg taggtcggtc gctccaagct gggctgtgtg cacgaacccc 5280  
ccgttcagcc cgaccgctgc gccttatccg gtaactatcg tcttgagtcc aaccggtaa 5340  
gacacgactt atcgccactg gcagcagcc ctggtaacag gattagcaga gcgaggatg 5400  
taggcgggtgc tacagagttc ttgaagtggt ggcctaacta cggctacact agaagaacag 5460  
tatttggtat ctgcgtctg ctgaagccag ttacccctgg aaaaagagtt ggtagcttt 5520  
gatccggcaa acaaaccacc gctggtagcg gtgggtttt tggccgacc cagcagat 5580  
cgccgacgaaa aaaaggatct caagaagatc ctgtatctt ttctacgggg tctgacgctc 5640  
  
agtggAACGA aaactcacgt taagggattt tggtcatgat attatcaaaa aggtatctca 5700  
ccttagatcct tttaaattaa aatgaagtt ttaatcaat ctaaagtata tatgagtaaa 5760  
cttgggtctga cagttaccaa tgcttaatca gtgaggcacc tatctcagcg atctgtctat 5820  
ttcggtcatc catagtgtcc tgactcccg tcgtgttagat aactacgata cgggagggt 5880  
taccatctgg ccccagtgtc gcaatgatac cggcgacacc acgctcacgg gctccagatt 5940  
tatcagcaat aaaccagccca gcccggaaaggcc cggagcgcag aagtggtcct gcaactttat 6000  
ccgcctccat ccagtctatt aattttgtcc gggaaagctag agtaagtagt tcgcgcgtta 6060  
  
atagtttgcg caacgttgc tccattgtca caggcatcgt ggtgtcacgc tcgtcggttgc 6120  
gtatggcttc attcagctcc ggttccaaac gatcaaggcg agttacatga tccccatgt 6180  
tgtgcaaaaa agcgggttagc tccttcggc ctccgatcgt tgtcagaagt aagtggccg 6240  
cagtgttatac actcatggtt atggcagcac tgcatatc tcttactgtc atgcccattcg 6300  
taagatgtttt ttctgtgact ggtgagtttactt caaccaagtc attctgagaa tagtgtatgc 6360  
ggcgaccgag ttgtcttcgc ccggcgtaa tacggataa taccgcgcacatcgacgaa 6420  
ctttaaaagt gtcatcatt ggaaacgtt ctccggggcg aaaactctca aggtatcttac 6480

cgctgtttag atccagttcg atgtacccca ctgcgtgcacc caactgatct tcagcatctt 6540  
 ttactttcac cagcgttct gggtagcaa aaacaggaag gcaaaatgcc gcaaaaaagg 6600  
 gaataaggc gacacggaaa tggtaatac tcatactttt ctttttcaa tattattgaa 6660  
 gcatttatca gggttattgt ctcatgagcg gatacatatt tgaatgtatt tagaaaaata 6720  
 aacaaatagg gttccgcgc acatccccca gaaaagtgcc ac 6762

&lt;210&gt; 96

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 96

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

1 5 10 15

&lt;210&gt; 97

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 97

Asn Tyr Gly Met His

1 5

&lt;210&gt; 98

&lt;211&gt; 357

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 98

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggc 60  
 tcctgcaagg ctctggata caccttcacc ggctactata tacactgggt ggcacaggcc 120  
 cctgaacaag ggcttgagtg gatggatgg atcaacccta acagtggtg cacaaactat 180  
 gcacagaagt ttccaggcag ggtcaccatg gccaggacac cgtccatcag cacagttac 240

atggacctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaatacgc 300  
 ggtggtaact cggctttga ctactgggc caggaaaccc tggtcaccgt ctcctca 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